18+

КРАТКИЙ КУРС

# Клиническая психофармакотерапия в России

руководство для врачей

Маслов К.А.

Константин Маслов

# Клиническая психофармакотерапия в России. Руководство для врачей

«Издательские решения»

**Маслов К. А.**

Клиническая психофармакотерапия в России. Руководство для врачей / К. А. Маслов — «Издательские решения»,

ISBN 978-5-00-561328-8

НЕЗАКОННОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ, ИХ АНАЛОГОВ ПРИЧИНЯЕТ ВРЕД ЗДОРОВЬЮ, ИХ НЕЗАКОННЫЙ ОБОРОТ ЗАПРЕЩЕН И ВЛЕЧЕТ УСТАНОВЛЕННУЮ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВОМ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ.В книге в максимально сжатом виде изложены вопросы современной практики клинической психофармакотерапии в России.Рассмотрены пять основных групп лекарственных препаратов применяемых в клинической психиатрии: анксиолитики, снотворные и седативные средства, антидепрессанты, нормотимики, антипсихотические препараты, корректоры лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств.Книга рассчитана на практикующих врачей психиатров, ординаторов, студентов, а также пациентов и их родственников.

ISBN 978-5-00-561328-8

© Маслов К. А.
© Издательские решения

# Содержание

Список сокращений 6
Введение 7
Анксиолитики, снотворные и седативные средства 8
Краткая история анксиолитиков, снотворных и седативных препаратов 9
Лечебные и побочные эффекты 10
Классификации 12
Тактика применения 16
Заключение 19
Антидепрессанты 20
Краткая история антидепрессантов 21
Лечебные и побочные эффекты 22
Классификации 25
Тактика применения 29
Заключение 33
Нормотимики 34
Краткая история нормотимиков 35
Лечебные и побочные эффекты 36
Классификации 38
Тактика применения 40
Заключение 42
Антипсихотические препараты 43
Краткая история антипсихотических препаратов 44
Лечебные и побочные эффекты 45
Классификации 48
Тактика применения 54
Заключение 59
Корректоры лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств 60
Краткая история корректоров 61
Классификации корректоров 62
Тактика применения 65
Лечебные и побочные эффекты корректоров лекарственно-индуцированных ЭПС 66
Заключение 70
Список используемой литературы 71

# Клиническая психофармакотерапия в России Руководство для врачей

Константин Андреевич Маслов

**Благодарности:**
Владислав Толкачев

© Константин Андреевич Маслов, 2025

ISBN 978-5-0056-1328-8
Создано в интеллектуальной издательской системе Ridero

# Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
АТХ – анатомо—терапевтическо—химическая классификация;
ГАМК – гамма—аминомасляная кислота;
ЦНС – центральная нервная система;
АД – антидепрессанты;
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
БАР – биполярное аффективное расстройство;
АП – антипсихотические препараты;
АПП – антипсихотики первого поколения;
АВП – антипсихотики второго поколения;
ЭПР – экстрапирамидные расстройства;
ЭПС – экстрапирамидные симптомы.

Внимание! В книге упоминаются лекарственне препараты, возможны противопоказания, перед применением требуется консультация специалиста!

# Введение

В книге в максимально сжатом виде изложены вопросы современной практики клинической психофармакотерапии в России, она является продолжением и дальнейшим дополненным и переработанным развитием цикла научных статей, опубликованных в журнале «Психиатрия и психофармакотерапия» в 2019—2022 годах по данному вопросу.

Рассмотрены пять основных групп лекарственных препаратов применяемых в клинической психиатрии: анксиолитики, снотворные и седативные средства, антидепрессанты, нормотимики, антипсихотические препараты, корректоры лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств.

Помимо клинических аспектов применения лекарственных препаратов рассмотрены вопросы тактики их применения с учётом отечественных реалий (в том числе законодательных), по каждой из групп имеется краткая историческая справка.

Книга является результатом опыта работы практикующего врача психиатра, который работал как в амбулаторной так и в стационарной службе современной России, пропущенного через призму научных знаний, а также действующего законодательства в РФ.

Книга рассчитана на практикующих врачей психиатров, ординаторов, студентов, а также пациентов и их родственников.

Автор – практикующий врач психиатр, имеющий опыт работы как в амбулаторном, так и в стационарном звене психиатрической службы в России.

# Анксиолитики, снотворные и седативные средства

Анксиолитики – препараты снижающие тревогу и беспокойство, согласно международной (рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, далее – ВОЗ) анатомо—терапевтическо—химической классификации (далее – АТХ), относятся к группе N (препараты для лечения заболеваний нервной системы), а именно N5 (психолептики), подгруппе – N05B (анксиолитики) [1]. В группу психолептиков также входят подгруппы N05A (антипсихотические препараты) и N05C (снотворные и седативные средства).

Несколько устаревшее название анксиолитических препаратов – транквилизаторы, а еще более устаревшее – т.н. «малые транквилизаторы» («большими транквилизаторами» ранее называли антипсихотические препараты) [2—5].

В настоящее время подавляющее число анксиолитиков являются представителями группы бензодиазепинов, механизм действия которых основан на воздействии на определенный участок (сайт) одного из типов рецепторов к гамма—аминомасляной кислоте (далее – ГАМК), а именно – ГАМК—А, вследствие чего увеличивается сродство ГАМК – тормозного медиатора центральной нервной системы (далее – ЦНС), к этим рецепторам и усиливается её эффект (повышая тормозный постсинаптический потенциал), снижается возбудимость нейронов в ЦНС, а также на периферии (в клетках спинного мозга и периферических тканях), эти рецепторы иногда называют бензодиазепиновыми рецепторами [6].

Сейчас самой распространенной и назначаемой группой анксиолитиков в России и в мире являются производные бензодиазепина, (т.н. «бензодиазепиновые транквилизаторы» или «бензодиазепины») [7—9], поэтому далее речь пойдет преимущественно о них.

# Краткая история анксиолитиков, снотворных и седативных препаратов

Первыми достатояно мощными представителями группы (если не считать препаратов брома и валерианы) были производные барбитуровй кислоты (т.н. барбитураты), а именно – барбитал, который появился в клинической практике с 1903 года [10], с отчасти схожим с бензодиазепинами механизмом действия (в том числе модулирует ГАМК—А рецептор), затем со второй половины 50—х годов XX века появились бензодиазепины (один из первых – хлордиазепоксид, синтезированный в 1955 году, вошел в клиническую практику в 1960 году) [11], в последующем появилось большое количество бензодиазепинов, самым успешным из которых, а в последующем и «золотым стандартом» стал диазепам, вошедший в клиническую практику с 1963 года [12]. В 1950—х годах была в мире была признана проблема зависимости от барбитуратов [13]. Появление бензодиазепинов к 70—м годам XX века в значительной степени уменьшило распространение и назначение барбитуратов, практически полностью заменив их бензодиазепиновыми транквилизаторами в лечении тревоги и нарушений сна, сместив их в ту нишу, которую они занимают и по сей день (в основном являясь препаратами для наркоза и для лечения эпилепсии) [11]. В 1980—х годах участи барбитуратов подверглись бензодиазепины, была признана проблема зависимости от них [14]. С 1980—х годов в клиническую практику вошли т.н. «Z—препараты» (небензодиазепиновый агонисты бензодиазепиновых рецепторов), зопиклон с 1986 года, золпидем с 1992 года, залеплон с 1999 года, которые частично вытеснили бензодиазепины из терапии нарушений сна и прочно заняли нишу селективных снотворных препаратов [15]. В настоящее время существуют препараты с механизмом действия не связанным с воздействием на бензодиазепиновые рецепторы, такие как гидроксизин (в клинической практике с 1956 года) [16, 17], этифоксин (в клинической практике с 1960—х годов) [18], буспирон (в клинической практике с 1986 года) [19—21]. Также необходимо отметить о наличии на российском рынке таких популярных небензодиазепиновых препаратов как тетраметилтетраазабициклооктандион (в клинической практике в России с 1978 года) [29], препараты корневищ валерианы и фабомотизол (в клинической практике в России с 2005 года) [30].

# Лечебные и побочные эффекты

Анксиолитики, снотворные и седативные средства (преимущественно группы бензодиазепинов) обладают четырьмя основными лечебными эффектами [22, 23]:

– снотворный;
– анксиолитический;
– противосудорожный;
– миорелаксирующий;
– седативный*;
– вегетостабилизирующий*.
* – дополнительно выделяется исследователями в России [23, 24].

Обратной стороной лечебных эффектов являются побочные эффекты и осложнения, наиболее часто встречающимися из которых являются: чрезмерная седация и сонливость, риск падений, нарушения памяти и концентрации внимания, синдром отмены и риск развития зависимости, нарушение архитектуры сна, головокружение, парадоксальные эффекты в виде реакций опьянения, возбуждения и агрессии [22].

Степень выраженности и соотношение лечебных и побочных эффектов между собой определяет спектр клинического применения препарата.

Ниже представлен рекомендуемый диапазон доз анксиолитиков, снотворных и седативных средств в России (стартовые и максимальные) [7, 47], данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции (название [минимальная стартовая доза, мг\сут – максимальная доза, мг\сут]):

– Алпразолам [0,25—10].
– Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин [0,5—10].
– Буспирон [15—60].
– Гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепин [20—500].
– Гидроксизин [25—100].
– Диазепам [5—60].
– Залеплон [5—10].
– Золпидем [5—10].
– Зопиклон [3,75—7,5].
– Лоразепам [1—10].
– Медазепам [10—70].
– Мелатонин [3—6].
– Нитразепам [2,5—10].
– Оксазепам [10—120].
– Тетраметилтетраазабициклооктандион [500—10000].
– Тофизопам [50—300].
– Фабомотизол [10—60].
– Хлордиазепоксид [10—100].
– Этифоксин [150—200].

**Основные клинически значимые проблемы применения бензодиазепиновых транквилизаторов и тактика их профилактики и коррекции:**

– риск развития зависимости при длительном (более месяца) приеме – назначение короткими курсами (2—4 недели), с перерывом (не менее 4—х недель), применение препаратов с длительным периодом полувыведения, при необходимости длительного приема рекомендован переход на прием анксиолитиков из других групп (преимущественно небензодиазепиновых), следует отметить, что чем выше период полувыведения препарата, тем ниже риск развития зависимости [22, 25];

– развитие синдрома отмены – постепенная медленная отмена, в случае отсутствия эффекта – перевод на диазепам или хлордиазепоксид (с учетом диазепамового эквивалента) и медленная отмена уже этих препаратов, с последующим возможным переходом на прием анксиолитиков из других групп (преимущественно небензодиазепиновых), в случае необходимости [22, 25];

– когнитивная токсичность – предпочтительно применение препаратов короткого действия, преимущественно как гипнотиков, на короткий срок, короткими курсами, не рекомендовано применение у пожилых людей;

– возможность использования в качестве средства суицида с целью отравления – необходимо отметить, что указанная проблема сильно преувеличена; у бензодиазепиновых транквилизаторов широкий терапевтический диапазон и летальные исходы (даже при значительной передозировке) очень редки [27], а при лечении в терапевтических дозировках и вовсе не зарегистрировано [28]; однако, в случае наличия выраженных активных суицидальных тенденций, рекомендовано стационарное лечение, при амбулаторном лечении рекомендована оценка суицидального риска и частые визиты на амбулаторный прием (в случае наличия отрицательной динамики психического состояния – рассмотрение вопроса лечения в психиатрическом стационаре), выписка препаратов в ограниченном количестве.

В настоящее время в России (по некоторым оценкам) [7—9] из группы анксиолитиков наиболее популярными в клинической практике являются (в пордке убывания): тофизопам, тетраметилтетраазабициклооктандион, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, диазепам, фабомотизол.

Из снотворных и седативных препаратов наиболее популярными в клинической практике в России [7—9] являются (в порядке убывания): мелатонин и зопиклон.

Для сравнения, в настоящее время в США (по некоторым оценкам) [26] из группы анксиолитиков наиболее популярными в клинической практике являются (в порядке убывания): алпразолам, клоназепам (по АТХ отнесен к группе N03 – противоэпилептические средства, хотя фактически является бензодиазепиновым транквилизатором и обладает мощным противотревожным эффектом), лоразепам, буспирон, гидроксизин, диазепам.

Из снотворных и седативных препаратов наиболее популярным в клинической практике в США [26] является золпидем.

# Классификации

Существует несколько классификаций анксиолитиков, снотворных и седативных средств.

Некоторые специалисты в области психиатрии предлагают классификацию лекарственных препаратов (в частности антипсихотиков) на основе их рецепторного механизма действия [31]. Такой подход логичен и последователен, а также отлично дополняет клинические классификации, возможно подобный подход был бы актуален и для классификации препаратов группы анксиолитиков, снотворных и седативных средств (можно выделить например агонисты бензодиазепиновых рецепторов и группу препаратов небензодиазепинового рецепторного действия), возможно в будущем исследователи предпримут попытки подобной классификации этих препаратов.

**Классификация анксиолитиков, снотворных и седативных средств по механизму действия (согласно АТХ):**

1) N05B Анксиолитики:

– N05BA Производные бензодиазепина – диазепам, хлордиазепоксид, медазепам, оксазепам, лоразепам, клобазам, алпразолам, тофизопам.

– N05BB Производные дифенилметана – гидроксизин.

– N05BC Карбаматы – в настоящее время зарегистрированных в России представителей группы нет.

– N05BD Производные дибензо-бицикло-октадиена – в настоящее время зарегистрированных в России представителей группы нет.

– N05BE Производные азаспиродеканедиона – буспирон.

– N05BX Прочие анксиолитики – этифоксин, фабомотизол.

2) N05C Снотворные и седативные средства:

– N05CA Барбитураты – в настоящее время зарегистрированных в России представителей группы нет.

– N05CB Барбитураты в комбинации с другими препаратами – белладонны алкалоиды+фенобарбитал+эрготамин, мяты перечной листьев масло+фенобарбитал+этилбромизовалерианат.

– N05CC Альдегиды и их производные – в настоящее время зарегистрированных в России представителей группы нет.

– N05CD Производные бензодиазепина – нитразепам, мидазолам.

– N05CE Производные пиперидинедиона – в настоящее время зарегистрированных в России представителей группы нет.

– N05CF Бензодиазепиноподобные средства – зопиклон, золпидем, залеплон.

– N05CH Агонисты мелатониновых рецепторов – мелатонин.

– 05CM Прочие снотворные и седативные препараты – корни валерианы, дексмедетомидин, доксиламин, суворексант.

– N05CX Снотворные и седативные препараты (исключая барбитураты) в комбинации с другими препаратами – в настоящее время зарегистрированных в России представителей группы нет.

По длительности действия (периоду полувыведения) анксиолитики, снотворные и седативные средства делят на несколько групп.

Существует несколько подходов к классификации по длительности действия. Отечественные исследователи выделяют [24] препараты короткого (до 5 часов), среднего (5—

24 часа) и длительного (более 24 часов) действия. Американские и европейские исследователи выделяют [32, 33] препараты короткого (до 6 часов), среднего (6—24 часа) и длительного (более 24 часов) действия. Австралийские исследователи выделяют [25] препараты ультракороткого (до 6 часов), короткого (6—12 часов), среднего (12—24 часа) и длительного (более 24 часов) действия. Необходимо отметить, что указанные классификации во многом пересекаются.

С учетом средней рекомендуемой ВОЗ продолжительности сна [34] и средней продолжительности светового дня в северном полушарии в европейской части России, наиболее подходящей для клинической практики представляется классификация исследователей из Австралии [25].

Ниже представлена классификация анксиолитиков, снотворных и седативных препаратов по продолжительности действия (периоду полувыведения препарата и его активных метаболитов, в порядке возрастания) (название – период полувыведения, ч; [период полувыведения, ч активных метаболитов]):

1) Препараты ультракороткого действия (менее 6 часов):
– Мелатонин – 0,75.
– Фабомотизол – 0,82.
– Залеплон – 1.
– Золпидем – 2,4.
– Буспирон – 2—3 [4,8].
– Тетраметилтетраазабициклооктандион – 3.
– Зопиклон – 5.

2) Препараты короткого действия (от 6 до 12 часов):
– Тофизопам – 6—8.
– Оксазепам – 5—15.

3) Среднего действия (от 12 до 24 часов):
– Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин – 6—18.
– Этифоксин – 6 [20].
– Гидроксизин – 7—20.
– Лоразепам – 10—20.
– Алпразолам* – 11—16.

4) Длительного действия (свыше 24 часов):
– Хлордиазепоксид – 5—30 [100].
– Нитразепам – 16—48.
– Клоназепам – 20—60.
– Диазепам – 20—70 [100].
– Медазепам – 20—176.
– Гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепин – 86,7.

* – обладает тимоаналептическим, некоторым стимулирующим действием [24], имеет больший потенциал для развития зависимости [24, 25], чем другие препараты из группы бензодиазепинов, хорошо показал себя при купировании панических атак [35, 36].

**Преимущества, недостатки и оптимальная тактика применения анксиолитиков, снотворных и седативных средств:**

– препараты ультракороткого действия (менее 6 часов) – практически не влияют на фазовую структуру сна, не вызывают дневной сонливости, не куммулируют в организме, плохо подходят для собственно лечения тревоги, используются в качестве снотворных препаратов (для

лечения нарушений сна), возможен эпизодический прием («по требованию»), возможно применение у пожилых;

– препараты короткого действия (от 6 до 12 часов) – не куммулируют в организме, сравнительно невысокий (среди бензодиазепинов) потенциал развития зависимости, хорошо влияют на терапию тревоги, вероятна дневная сонливость, если принимаются перед сном, возобновление бессонницы может произойти после отмены, используются в качестве снотворных препаратов (для лечения нарушений сна), но менее предпочтительны, чем ультракороткие (выше вероятность дневной сонливости), оказывают действие на тревогу, возможен как эпизодический прием («по требованию»), так и курсовое лечение;

– препараты среднего действия (от 12 до 24 часов) – не куммулируют в организме, сравнительно невысокий (среди бензодиазепинов) потенциал развития зависимости, хорошо влияют на терапию тревоги, еще более (чем для препаратов короткого действия) вероятна дневная сонливость, возможно применение у пожилых (но не оптимально), возможно возобновление бессонницы после отмены (чаще чем для препаратов длительного действия), менее предпочтительны для лечения нарушений сна (чем препараты короткого действия), большей степени помимо нарушений сна купируют тревогу, предпочтительно курсовое лечение тревоги;

– препараты длительного действия (свыше 24 часов) – сравнительно невысокий (среди бензодиазепинов) потенциал развития зависимости, очень хорошо влияют на терапию тревоги, менее выражен синдром отмены и синдром «рикошета» (при эпилепсии), возможна куммуляция в организме (особенно у лиц пожилого возраста, лиц с тяжелыми нарушениями функций печени), часто дневная сонливость, не рекомендованы у пожилых, отмена препаратов должна быть постепенной (в большинстве случаях до 1,5 месяцев, реже – более) [25], не рекомендуются при лечении бессонницы, очень хорошо купируют тревогу, предпочтительно курсовое лечение, применяются при отмене бензодиазепинов (при синдроме зависимости или для профилактики «синдрома отмены»), в составе комплексной терапии при эписиндроме.

Помимо классификации по продолжительности действия, важное клиническое значение имеет сила действия препарата, в связи с чем в клиническую практику с 1985 года было введено понятие т. н. «диазепамового эквивалента» [39] (аналогично «хлорпромазиновому эквиваленту») [37, 38]. Диазепамовый эквивалент – доза препарата, эквивалентная 10 мг диазепама по терапевтическому эффекту [37], ниже представлена классификация анксиолитиков, снотворных и седативных средств по силе действия (по диазепамовому эквиваленту, в порядке убывания силы) (название – доза препарата в мг, соответствующая 10 мг диазепама):

– Клоназепам – 0,5.
– Алпразолам – 0,5.
– Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин – 1—2.
– Лоразепам – 1—2.
– Диазепам – 10.
– Медазепам – 10.
– Нитразепам – 10.
– Зопиклон – 15.
– Залеплон – 20.
– Золпидем – 20.
– Оксазепам – 20.
– Хлордиазепоксид – 25.
– Тофизопам – 15—250.

**Небензодиазепиновые транквилизаторы**

В настоящее время в России в клинической практике психиатрии выделяют три основных небензодиазепиновых транквилизатора, это гидроксизин, этифоксин, буспирон, иногда в эту группу условно относят и тофизопам, хотя он и является производным бензодиазепина, на по заявленным свойствам его относят к т.н. «атипичным бензодиазепиинам». Приеимуществами этих препаратов в том, что они лишены основных побочных эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов, таких как дневная сонливость (за исключением гидроксизина), риски развития зависимости и синдрома отмены, когнитивная токсичность, но вместе с тем они обладают и намного более слабым анксиолитическим эффектом, в связи с чем их нередко применяют при отмене бензодиазепиновых транквилизаторов, при невозможности применения бензодиазепинов (при индивидуальной непереносимости, рисках развития синдрома зависимости или синдрома отмены), при необходимости управления автотранспортом во время приема терапии (за исключением гидроксизина), у пожилых пациентов (т.к. они не подавляют когнитивные процессы, память и внимание, не вызывают роста толерантности, синдрома отмены, синдрома зависимости не обладают седативным и расслабляющим действием, подавляют страх и тревогу).

Хотелось бы отметить, что помимо вышеперечисленных лекарственных средств, к небензодиазепиновым препаратам относят также тетраметилтетраазабициклооктандион, мелатонин, фабомотизол, препараты корневищ валерианы, однако в научных исследованиях по заявленным производителями в инструкциях показаниям, эффективность этих лекарств не подтверждена (либо имеются исследования низкого качества об их эффективности, либо существуют достоверные данные о неэффективности) [40—45], а учитывая, что последние два препарата широко продаются в аптечных сетях России и являются безрецептурными, то их можно их условно отнести к препаратам т.н. «доклинического» этапа (чаще всего пациенты самостоятельно принимают их до момента обращения за медицинской помощью, т.е. используют в самолечении). Такие препараты как бромизовал, бромиды и пр. в книге не рассматриваются, поскольку имеют очень ограниченное применение в России и отсутствие качественных исследований подтверждающих их клиническую эффективность.

# Тактика применения

С учетом официально зарегистрированных инструкций по применению лекарственных препаратов, в настоящее время в России существует несколько основных сложившихся тактик применения анксиолитиков, снотворных и седативных препаратов в клинической практике психиатрии.

**1) амбулаторные тактика:**

а) лечение тревоги в составе комплексной терапии – анксиолитик назначается короткими курсами (обычно до 2—х, максимум 3—х недель с перерывом между курсами не менее месяца), в малых или средних дозах в комплексе с лечением сопутствующей психиатрической или соматической патологии;

а) прикрытие антидепрессанта (т.н. «тактика бензодиазепинового моста») – анксиолитик назначается коротким курсом (обычно до 2—х, максимум 3—х недель, в малых или средних дозах) на период развертывания действия антидепрессанта, с целью быстрого купирования тревоги, а также купирования возможных нежелательных явлений начального этапа терапии антидепрессантами;

б) лечение нарушений сна – анксиолитик или снотворный и седативный препарат назначается коротким курсом (обычно до максимум 2—х недель) в малых или средних дозировках однократно перед сном, с последующим переходом на эпизодический прием, на фоне комплексной терапии нарушений сна (медикаментозное и психотерапевтическое лечение коморбидной психиатрической патологии, медикаментозное лечение соматической патологии);

в) лечение панических атак (анксиолитик назначается на эпизодический прием в малых или средних дозах с целью купирования панических атак, в дополнение к основной терапии);

г) коррекция тревоги, нарушений сна, нейролептических осложнений, для улучшения комплайенса (приверженности к терапии) у больных получающих антипсихотическую терапию – анксиолитик назначается в малых или средних дозах, короткими курсами до месяца с последующей отменой в периоды подбора антипсихотической терапии и в периоды обострения при увеличении дозировок антипсихотических препаратов.

**2) стационарная тактика:**

а) быстрое купирование психомоторного возбуждения, ажитации, выраженной тревоги (анксиолитик назначается чаще в инъекционной форме в средних или выше среднего дозах коротким курсом до 1—й, максимум 2—х недель в дополнение к основной терапии, как правило антипсихотиками или антидепрессантами до развертывания их основного эффекта и для его потенциирования); в основном применяются 2 препарата доступных для парентерально введения – бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и диазепам.

Из всех существующих анксиолитиков, снотворных и седативных препаратов в России (по данным Государственного реестра лекарственных средств) [7, 47] зарегистрировано не менее 13 наименований анксиолитиков и не менее 10 наименований снотворных и седативных препаратов, не считая препаратов, которые по классификации заявлены как препараты из других групп (например клоназепам).

Зарегистрированные в России в настоящее время анксиолитические, снотворные и седативные средства, с учетом торговых наименований представлены ниже (за исключением торговых наименований формы «МНН» или «МНН-фирма-производитель») [7, 47]:

– Алпразолам (Золомакс, Алзолам).

– Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам, Элзепам, Фезанеф, Фенорелаксан, Транквезипам, Фензитат).
– Буспирон (Спитомин).
– Гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепин (Диамидазепам).
– Гидроксизин (Атаракс).
– Диазепам (Сибазон, Реланиум, Релиум, Седуксен).
– Диазепам+циклобарбитал (Реладорм).
– Залеплон (Соната Адамед, Аданте).
– Золпидем (Онириа, Ивадал, Нитрест).
– Зопиклон (Сомнол, Имован, Торсон).
– Лоразепам (Лорафен).
– Медазепам (Мезапам).
– Мелатонин (Велсон, Какспал Нео, Соннован, Меларитм, Меларена, Мелаксен Баланс, Циркадин, Мелаксен).
– Оксазепам (Тазепам, Нозепам).
– Тетраметилтетраазабициклооктандион (Мебикар, Адаптол, Мебикс).
– Тофизопам (Грандаксин).
– Фабомотизол (Афобазол).
– Хлордиазепоксид (Элениум).
– Этифоксин (Стрезам).

Помимо классификации по длительности (периоду полувыведения) действия, по силе (диазепамовый эквивалент), важными параметрами для клинической практики являются цена и доступность препарата (законодательное регулирование выписки препарата, политика аптечных сетей), но они в значительной степени подвержены изменениям (изменение цен, законодательная практика национальной системы здравоохранения), окончательное же решение о назначении того или иного препарата принимает лечащий врач с учетом показаний, противопоказаний, клинического профиля препарата, его фармакодинамики, фармакокинетики, индивидуальных особенностей пациента и вышеуказанных параметров.

Важными аспектами применения анксиолитиков, седативных и снотворных средств является возраст с которого они разрешены к применению, влияние на управление транспортными средствами и деятельность требующую повышенной концентрации внимания, а также применение при беременности и лактации (согласно официальным инструкциям к лекарственным средствам) [7, 47], основная масса указанных препаратов применяемых в настоящее время в России (а именно: хлордиазепоксид, гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепин, этифоксин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, диазепам+циклобарбитал, нитразепам, зопиклон, залеплон, мелатонин) разрешены к применению с 18 лет, не рекомендованы к применению в период управления транспортными средствами и противопоказаны при беременности (особенно в 1 триместре) и лактации.

Однако у других препаратов этих групп указанные аспекты (согласно инструкциям по применению) [7, 47] несколько отличаются*:

1) N05BA Производные бензодиазепина:

– Диазепам (разрешен с 1 года, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания не рекомендовано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Медазепам (разрешен с 10 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности противопоказано в 1 триместре, применение при лактации противопоказано).

– Оксазепам (разрешен с 12 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания не рекомендовано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Лоразепам (разрешен с 12 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания не рекомендовано, применение при беременности только по абсолютным показаниям, в случае отсутствия более безопасного альтернативного средства, применение при лактации противопоказано).

– Тофизопам (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания разрешено, применение при беременности противопоказано в 1 триместре, применение при лактации противопоказано).

2) N05BB Производные дифенилметана:

– Гидроксизин (разрешен с 3 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания не рекомендовано, примнение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

3) N05BE Производные азаспиродекандиона:

– Буспирон (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, примнение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

3) N05BX Прочие анксиолитики:

– Тетраметилтетраазабициклооктандион (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Фабомотизол (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания не влияет, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

4) N05CF Бензодиазепиноподобные средства:

– Золпидем (разрешен с 15 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания не рекомендовано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

5) N05CM Прочие снотворные и седативные препараты:

– Валерианы корни (разрешен с 12 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности противопоказано в 1 триместре, во 2 и 3 возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка).

* – в зависимости от производителя, торгового наименования препарата, формы выпуска, дозировки (согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

# Заключение

Несмотря на свой «почтенный» возраст (более полувека от момента открытия первых представителей группы бензодиазепиновых транквилизаторов) и большое количество появившихся в клинической практике (в том числе в России), в последние десятилетия, современных антидепрессантов и других психотропных препаратов также воздействующих на тревогу и обладающих анксиолитическим действием, агонисты бензодиазепиновых рецепторов (в большей мере бензодиазепиновые транквилизаторы), как типичные представители анксиолитиков, снотворных и седативных средств прочно занимают свою нишу в психиатрической практике, которую кратко можно охарактеризовать как «кратковременное комплексное лечение тревоги и нарушений сна», их лечебное действие, побочные эффекты и сопустсвующие проблемы применения и пути их преодоления хорошо изучены в многочисленных научных исследованиях, многие из них включены в «Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств» [46] и в настоящее время остаются широко применяемыми препаратами в современной психиатрической практике, как в России, так и по всему миру.

# Антидепрессанты

Антидепрессанты (далее – АД) – препараты применяемые, прежде всего в лечении депрессивных расстройств, а также других нарушений связанных с обменом нейромедиаторов в синаптической щели между нейронами (расстройства тревожного спектра, синдром навязчивости, болевой синдром, некоторые виды зависимости и пр.), согласно международной (рекомендованной ВОЗ) АТХ классификации, они относятся к группе «N» (препараты для лечения заболеваний нервной системы), а именно N6 (психоаналептики), подгруппе – N06A (антидепрессанты) [1]. В группу психоаналептиков также входят подгруппы N06B (психостимуляторы и ноотропные препараты), N06C (комбинации психолептиков и психоаналептиков) и N06D (препараты для лечения деменции).

Непродолжительное время, некоторыми авторами использовалось название «тимоаналептики», пока не установилось привычное название [48].

В настоящее время механизм действия АД, в основном связывают с повышением концентрации нейромедиаторов в синаптической щели [49, 50] (преимущественно серотонина, дофамина и норадреналина), а также влиянием на другие факторы (изменение чувствительности и количества рецепторов к нейромедиаторам в синаптической щели, синаптогенез в результате секреции факторов роста нервных клеток, влияние на NDMA-рецепторы, опиоидные рецепторы и пр.) [51—54].

# Краткая история антидепрессантов

До открытия антидепрессантов (в 1950-е годы), в клинической практике для лечения депрессии и коморбидных ей состояний применялись опиаты и амфетамины, использование которых было полностью прекращено, в связи с развитием выраженных побочных эффектов и зависимости [55, 56].

Первые АД были открыты в 1950-х годах, в процессе синтеза противотуберкулезных и антигистаминных препаратов [57, 58], ими стали ипрониазид (в клинической практике с 1957 года) и имипрамин (с 1958 года), которые обладали мощным антидепрессивным действием, однако в настоящее время их применение сошло на нет из-за неприемлемого профиля побочных эффектов.

В последующем в клиническую практику были введены (и остаются там по сей день) такие известные и распространенные трициклические АД как амитриптилин (с 1961 года) и кломипрамин (с 1966 года), достаточно мощные и с выраженными побочными эффектами препараты, которые длительное время занимали нишу «золотого стандарта» терапии депрессий в России, в настоящее время объем их назначений снизился, однако применение их всё-же до сих пор достаточно распространено в России, в частности, по причине эффективности в терапии тяжелых депрессий (особенно в условиях стационара), распространенности, цены, а также наличия инъекционных форм для внутривенного и внутримышечного введения.

Советская фармакология дала два широко известных на территории бывшего СССР антидепрессанта: пипофезин (трициклический антидепрессант, с 1970 года), пирлиндол (селективный ингибитор МАО-А, с 1975 года).

Родоначальником нового класса антидепрессантов, влияющих преимущественно на серотонин (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, далее – СИОЗС) стал флуоксетин (с 1987 года), вслед за которым появились его «одногруппники»: сертралин (с 1991 года), пароксетин (с 1992 года), флувоксамин (с 1994 года), циталопрам (с 1998 года) и его S-энантиомер – эсциталопрам (с 2002 года), препараты этого класса в настоящее время являются самыми распространенными и назначаемыми при депрессиях и коморбидных им расстройствах [8, 9, 26, 85].

Практически одновременно с СИОЗС в клиническую практику вошли препараты других классов: венлафаксин (СИОЗСН*, с 1993 года), митразапин (НаССА*, с 1996 года), милнаципран (СИОЗСН*, с 1998 года), дулоксетин (СИОЗСН*, с 2004 года), агомелатин (мелатонинергический АД, с 2009 года), вортиоксетин (серотониновый модулятор-стимулятор, с 2013 года).

* – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина;

** – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты.

# Лечебные и побочные эффекты

Механизм и спектр действия АД связан с их влиянием на концентрацию моноаминов в синаптической щели и рецепторной активностью (влияние на серотониновые, норадреналиновые, адреналиновые, дофаминовые, мускариновые, гистаминовые, мелатониновые и другие рецепторы), а также влиянием на некоторые другие факторы [51— 54] и проявляется, в настоящее время пятью основными эффектами [59]:

1) антидепрессивный;
2) анксиолитический (противотревожный);
3) влияние на синдром навязчивости;
4) влияние на синдром зависимости;
5) антиноцицептивный (противоболевой).

Обратной стороной лечебных эффектов являются побочные эффекты и осложнения терапии, которые обусловлены основным механизмом действия препаратов, а именно – преимущественно увеличением концентрации моноаминов в синаптической щели и в периферических тканях, влиянием на различные рецепторы, наиболее часто встречающимися из которых являются: суицидальный риск, риск развития серотонинового синдрома, синдром отмены, СИОЗС-индуцированный синдром апатии, риск развития антидепрессант-индуцированной мании (в рамках биполярного аффективного расстройства, далее – БАР), сексуальные нарушения, инициальная тревога (в начале терапии).

Степень выраженности и соотношение лечебных и побочных эффектов между собой определяют спектр клинического применения препарата.

Необходимо отметить, что АД не являются стимуляторами, т. е. не могут повышать настроение у здоровых лиц [60].

Также для всех АД характерен т. н. эффект «пороговой дозы» (ниже которой достаточного терапевтического действия не развивается) [61].

Ниже представлен рекомендуемый диапазон доз АД в России [7, 47], данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции (название [минимальная стартовая доза, мг\сут – максимальная доза, мг\сут]):

– Имипрамин [25—300].
– Кломипрамин [25—250].
– Амитриптилин [25—300].
– Мапротилин [25—225].
– Флуоксетин [20—80].
– Циталопрам [20—60].
– Пароксетин [20—60].
– Сертралин [50—200].
– Флувоксамин [50—300].
– Эсциталопрам [5—20].
– Миансерин [30—120].
– Тразодон [50—600].
– Миртазапин [15—45].
– Тианептин [12,5—37,5].

– Венлафаксин [75—375].
– Вортиоксетин [5—20].
– Милнаципран [50—200].
– Дулоксетин [40—120].
– Агомелатин [25—50].

Основные клинически значимые проблемы применения антидепрессантов и тактика их профилактики и коррекции представлены ниже:

– суицидальный риск – информация о проблеме проблема достаточно противоречива (есть сведения, как подтверждающие [62—67], так и опровергающие [62, 69—71] эту точку зрения), в настоящее время вопрос активно изучается [62, 68]; однако, в случае наличия выраженных активных суицидальных тенденций, рекомендовано стационарное лечение; при амбулаторном лечении рекомендована оценка суицидального риска и частые визиты на амбулаторный прием в начале терапии (в случае наличия отрицательной динамики психического состояния – рассмотрение вопроса лечения в психиатрическом стационаре), выписка препаратов в ограниченном количестве и предупреждение родных и близких о необходимости контроля приема препаратов и состояния пациента;

– риск развития серотонинового синдрома – ограничение комбинированной терапии серотонинэргическими приепаратами, контроль диеты (ограничение триптофансодержащих продуктов), тщательное наблюдение при включении в схему терапии новых лекарств и внимательный учет фармаковзаимодействий (при приеме пациентом других препаратов), соблюдение промежутка без терапии при смене препарата (согласно инструкции), контроль за состоянием соматического здоровья;

– синдром отмены – постепенная медленная отмена, в случае отсутствия эффекта – перевод на препарат аналогичной группы (желательно с учетом эквивалента) с более длительным периодом полувыведения (чаще всего – флуоксетин) и медленная отмена уже этого препарата [72, 73];

– СИОЗС-индуцированный синдром апатии – снижение дозировки или отмена препарата (если это возможно), перевод на антидепрессант другой группы [74—76];

– риск развития антидепрессант-индуцированной мании (в рамках БАР) – тщательный сбор анамнестических сведений (с диагностической целью) для оценки указанного риска [77], обязательное добавление в схему терапии адекватных дозировок нормотимиков [78, 79], по данным исследований меньший риск вызывают препараты группы СИОЗС [61, 78];

– сексуальные нарушения – снижение дозировки или отмена препаратов (если это возможно) [80], перевод на антидепрессант другой группы в меньшей степени влияющий на сексуальные нарушения (моклобемид, тразодон, миртазапин, агомелатин, амитриптиллин, кломипрамин) [80—83], аугментация (при наличии показаний, арипипразолом, оланзапином, ламотриджином и др.) [80];

– инициальная тревога (в начале терапии АД) – начало терапии с инициальных доз препаратов и их титрование в течении 1—4-х недель (25—50% нормальной стартовой дозы), тактика «бензодиазепинового моста» – назначение анксиолитика (чаще бензодиазепинового транквилизатора) коротким курсом (обычно до 2—х, максимум 3—х недель, в малых или средних дозах) на период развертывания действия АД [84].

В настоящее время в России (по некоторым оценкам) [7—9] из группы АД наиболее популярными в клинической практике являются (в порядке убывания): пароксетин, сертралин, эсциталопрам, флувоксамин, тразодон, венлафаксин.

Для сравнения, в настоящее время в США (по некоторым оценкам) [26] из группы АД наиболее популярными в клинической практике являются (в пордке убывания): сертралин,

циталопрам, тразодон, эсциталопрам, бупропион (в России не зарегистрирован), флуоксетин, дулоксетин, венлафаксин, пароксетин.

# Классификации

Существует несколько классификаций антидепрессантов, которые представлены ниже.

Классификация по механизму действия (согласно АТХ) [1] (из разрешенных в настоящее время в России) представлена ниже:

– N06AA Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, мапротилин).

– N06AB Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, циталопрам, пароксетин, сертралин, флувоксамин, эсциталопрам).

– N06AF Неселективные ингибиторы моноаминооксидазы (в настоящее время зарегистрированных в России представителей группы нет).

– N06AG Ингибиторы моноаминооксидазы типа А (моклобемид).

– N06AX Прочие антидепрессанты (миансерин, тразодон, миртазапин, тианептин, венлафаксин, меланципран, дулоксетин, агомелатин, зверобоя трава, вортиоксетин, пирлиндол (Россия), пипофезин (Россия)).

В России наиболее распространена классификация АД по неспецифической активности (особенностям клинического эффекта) [85, 86], которая представлена ниже:

– седатики (амитриптилин, миансерин, пипофезин, флувоксамин, тразодон, миртазапин);

– стимуляторы (имипрамин, флуоксетин, милнаципран);

– сбалансированого действия (мапротилин, сертралин, пароксетин, пирлиндол, кломипрамин, венлафаксин, циталопрам, тианептин).

Ниже представлена менее распространенная отечественная классификация АД по наличию побочных эффектов и особенностям переносимости [87]:

– АД первого ряда (все СИОЗС и СИОЗСН, пирлиндол, моклобемид, миансерин, тианептин, пипофезин, миртазапин) – препараты с относительно хорошей переносимостью, могут широко применяться (и применяются) в психиатрической и общесоматической сети.

– АД второго ряда (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин) – препараты с рядом значительных побочных эффектов, ограничивающих возможности их применения.

Классификация по химическому строению, относительно химической структуры, в основе которой находиться одно или несколько углеродных колец:

– моноциклические (венлафаксин, милнаципран, флувоксамин, флуоксетин);

– бициклические (тразодон, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам);

– трициклические (имипрамин, амитриптилин, кломипрамин, пипофезин, тианептин);

– тетрациклические (миансерин, миртазапин, пирлиндол).

Предыдущие представленные классификации во многом эклектичны, имеют хождение в клинической практике, однако наиболее методологически проработанной является классификация по механизму действия [85]:

1) блокаторы пресинаптического захвата моноаминов («ингибиторы мембранного насоса»):

– преимущественно норадреналина (мапротилин);

– преимущественно серотонина (пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, сертралин, флуоксетин, тразодон);

– смешанного типа (норадреналина и серотонина) (кломипрамин, амитриптилин, имипрамин, венлафаксин, милнаципран, дулоксетин);

– преимущественно дофамина*;

2) блокаторы путей метаболического разрушения моноамиов («ингибиторы МАО»):

– неизбирательные ИМАО необратимого действия*;

– избирательные ИМАО типа А обратимого действия (пирлиндол, моклобемид);

– неизбирательные ИМАО (типа А и В) обратимого действия*;

3) прямые стимуляторы рецепторов постсинаптической мембраны:

– стимуляторы норадренергических рецепторов*;

– стимуляторы серотонинергических рецепторов*;

– блокаторы серотонииовых рецепторов (миансерин, миртазапин (также блокируют пресинаптические НА-рецепторы), тразодон, пипофезин, тианептин (также облегчает реаптейк серотонина)).

* – в настоящее время не имеется зарегистрированных в России предстваителей данной группы препаратов.

Некоторые специалисты в области психиатрии предлагают классификацию лекарственных препаратов (в частности антипсихотических) на основе их рецепторного механизма действия [31]. Такой подход логичен и последователен, а также отлично дополняет клинические классификации, возможно подобный подход был бы актуален и для классификации атидепрессантов – по механизму действия на те или иные рецепторы (как прямому, так и опосредованному – например через обратный захват или ингибирование ферментов), возможно в будущем исследователи предпримут попытки подобной классификации этих препаратов.

Классификация АД по продолжительности действия (периоду полувыведения препарата и его активных метаболитов) [47] (название – период полувыведения, ч; [период полувыведения, ч активных метаболитов]) представлена ниже*:

– Имипрамин – 9—28 [21—23];

– Кломипрамин —12—36 [36];

– Амитриптилин – 9—46 [18—95];

– Мапротилин – 43—45;

– Флуоксетин – 4—6 сут [4—16 сут];

– Циталопрам – 1,5 сут;

– Пароксетин – 16—24;

– Сертралин – 22—36 [62—104];

– Флувоксамин – 13—15 однократный прием (17—22 – многократный);

– Эсциталопрам – 30;

– Миансерин – 21—61;

– Тразодон – 3—9;

– Миртазапин – 20—40 (редко до 65);

– Тианептин – 2,5;

– Венлафаксин – 5 [11];

– Милнаципран – 8;

– Дулоксетин – 12;

– Агомелатин – 1—2;

– Зверобоя трава (гиперицин) – 10—37;

– Вортиоксетин – 66;

– Пирлиндол – 12;

– Пипофезин – 4,3.

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

Помимо классификации по продолжительности действия, важное клиническое значение имеет сила действия препарата, в связи с чем, по аналогии с т. н. «диазепамовым эквивалентом» [38, 39], «хлорпромазиновом эквивалентом» [37], предпринимались попытки ввести подобные эквиваленты для антидепрессантов [88—90], хотя это и менее распространенная практика (особенно в России). Таким образом, условно выделяют: имипраминовый эквивалент – доза препарата, эквивалентная 100 мг имипрамина по терапевтическому эффекту [88], амитриптилиновый эквивалент – доза препарата, эквивалентная 150 мг амитриптилина по терапевтическому эффекту [90], флуоксетиновый эквивалент – доза препарата, эквивалентная 20 мг флуоксетина по терапевтическому эффекту [89].

Классификация антидепрессантов по силе действия (имипраминовый эквивалент – сколько мг препарата соответствует 100мг имипрамина):

– Эсциталопрам – 16,7;
– Пароксетин – 20;
– Флуоксетин – 20;
– Циталопрам – 33,3;
– Флувоксамин – 100;
– Имипрамин – 100;
– Сертралин – 120.

Классификация антидепрессантов по силе действия (амитриптилиновый эквивалент – сколько мг препарата соответствует 150мг амитриптилна):

– Флуоксетин – 20;
– Пароксетин – 30;
– Миансерин – 60;
– Мапротилин – 110;
– Флувоксамин – 150;
– Сертралин – 150;
– Амитриптилин – 150;
– Кломипрамин – 150;
– Имипрамин – 150;
– Тразодон – 300.

Классификация антидепрессантов по силе действия (флуоксетиновый эквивалент – сколько мг препарата соответствует 40мг флуоксетина):

– Эсциталопрам – 18;
– Пароксетин – 34;
– Флуоксетин – 40;
– Миртазапин – 50,9;
– Агомелатин – 53,2;
– Сертралин – 98,5;
– Миансерин – 101,1;
– Кломипрамин – 116,1;
– Мапротилин – 118;

– Амитриптилин – 122,3;
– Имипрамин – 137,2;
– Флувоксамин – 143,3;
– Венлафаксин – 149,4;
– Тразодон – 401,4.

# Тактика применения

С учетом официально зарегистрированных инструкций по применению лекарственных препаратов, в настоящее время в России существует несколько основных сложившихся тактик применения антидепрессантов в клинической практике психиатрии.

**1) амбулаторные тактика:**

лечение депрессивного синдрома в рамках различных расстройств и терапия тревожных расстройств – антидепрессант назначают постепенно титруя до минимальной терапевтической дозы (для профилактики побочных эффектов инициального периода терапии, обычно в течении 1—2 недель, часто под прикрытием транквилизатора – тактика «бензодиазепинового моста») и далее до наступления клинического эффекта (2—4 недели в среднем), с возможным увеличением дозировки при неэффективности минимальной терапевтической, после достижения клинической медикаментозной ремиссии и далее от момента её наступления длительным курсом (от 6 месяцев до 2-х лет и более при наличии показаний), с последующим снижением дозировки до поддерживающей (при наличии показаний) и рассмотрении вопроса отмены препарата (при наличии показаний); препараты первой линии при легких и умеренных депрессиях – СИОЗС, при умеренных и тяжелых – флувоксамин и СИОЗСН (вторая линия при легких и умеренных, при не эффективности СИОЗС), при тяжелых – СИОЗСН и ТЦА (вторая линия при терапии умеренных и тяжелых депрессий), в случае неэффективности или недостаточной эффективности терапии АД – возможно применение тактики борьбы с терапевтически резистентными депрессиями (аугментация нормотимиком, антипсихотиком и другие методы), что не является предметом рассмотрения данного раздела.

**2) стационарная тактика:**

в целом значительно не отличается от амбулаторной, за исключением нескольких моментов; во первых, увеличение дозировок не требует плавной титрации и может проводится в более быстром темпе (при ежедневном наблюдении медперсонала за пациентом); во вторых, в настоящее время существуют лекарственные формы трициклических АД (кломипрамин и амитриптиллин) для внутривенного и внутримышечного введения, в некоторых психиатрических стационарах имеется практика лечения путем введения АД парентерально, хотя необходимо отметить, что преимущества такого подхода сомнительны и ограничены ситуациями проблем всасывания препаратов в желудочно-кишечном тракте либо отказа или невозможности их перорального приема в условиях стационара, до появления критики к состоянию (что при депрессивных расстройствах бывает сравнительно нечасто).

Из всех существующих АД в России (по данным Государственного реестра лекарственных средств) [47] зарегистрировано не менее 23 наименований, не считая препаратов, которые по классификации заявлены как препараты из других групп, например адеметионин (по АТХ отнесен к группе А16А – другие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ).

Зарегистрированные в России в настоящее время АД, с учетом торговых наименований представлены в (за исключением торговых наименований формы «МНН», «МНН-фирма-производитель» или «МНН-лекарственная форма») [7, 47]:

– Агомелатин (Вальдоксан).

– Амитриптилин (Амиксид (комбинированный препарат)).

– Венлафаксин (Воксемель, Эфевелон, Дапфикс, Велафакс, Ньювелонг, Велаксин, Алвента, Венлаксор).

– Вортиоксетин (Бринтелликс).

– Дулоксетин (Дулоксента, Симбалта).
– Зверобоя трава (Деприм).
– Имипрамин (Мелипрамин).
– Кломипрамин (Анафранил, Клофранил).
– Мапротилин (Людиомил).
– Миансерин (Леривон).
– Милнаципран (Иксел).
– Миртазапин (Каликста, Ремерон, Миртазонал, Мирталан, Миртазен, Ноксибел).
– Пароксетин (Плизил Н, Адепресс, Паксил, Рексетин, Стилиден).
– Пипофезин (Азафен).
– Пирлиндол (Пиразидол).
– Сертралин (Алевал, Серената, Стимулотон, Торин, Золофт, Асентра, Серлифт).
– Тианептин (Коаксил).
– Тразодон (Триттико).
– Флувоксамин (Феварин, Рокона).
– Флуоксетин (Профлузак, Прозак).
– Циталопрам (Опра, Прам, Цитол, Ципрамил, Циталифт, Уморап).
– Эсциталопрам (Элицея, Эйсипи, Санципам, Ленуксин, Мирацитол, Селектра, Ципралекс).

Помимо длительности (период полувыведения) действия, силы (эквиваленты), важными параметрами для клинической практики являются цена и доступность препарата (законодательное регулирование льготного лекарственного обеспечения, политика аптечных сетей), но они в значительной степени подвержены изменениям (изменение цен, законодательная практика национальной системы здравоохранения), окончательное же решение о назначении того или иного препарата принимает лечащий врач с учетом показаний, противопоказаний, клинического профиля препарата, его фармакодинамики, фармакокинетики, индивидуальных особенностей пациента и вышеуказанных параметров.

Важными аспектами применения антидепрессантов, является возраст с которого они разрешены к применению, влияние на управление транспортными средствами и деятельность требующую повышенной концентрации внимания, а также применение при беременности и лактации (согласно официальным инструкциям к лекарственным средствам) [7, 47], часть указанных препаратов применяемых в настоящее время в России (а именно: имипрамин, агомелатин, пирлиндол, пипофезин) разрешены к применению с 18 лет, не рекомендованы к применению в период управления транспортными средствами и противопоказаны при беременности и лактации.

Однако у других препаратов этих групп указанные аспекты (согласно инструкциям по применению) [7, 47] несколько отличаются, они представлены ниже (в зависимости от производителя – торгового наименования препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции):

1) N06AA Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов:

– Кломипрамин (разрешен с 5 лет (приОКР), при возникновении побочных эффектов влияющих на концентрацию внимания следует отказаться от приема препарата, применение при беременности возможно, если ожидаемая польза для матери несомненно превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации противопоказано).

– Амитриптилин (разрешен с 12 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации противопоказано).

– Мапротилин (разрешен с 18 лет, при возникновении побочных эффектов влияющих на концентрацию внимания следует отказаться от приема препарата, применение при беременности возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации противопоказано).

2) N06AB Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина:

– Флуоксетин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности не рекомендуется, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины указывает на необходимость его применения, применение при лактации противопоказано).

– Циталопрам (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации противопоказано).

– Эсциталопрам (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности возможно, только в случае крайней необходимости, после тщательной оценки соотношения польза/риск, применение при лактации противопоказано).

– Пароксетин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности не рекомендуется, если потенциальная польза не превышает возможный риск, применение при лактации противопоказано).

– Сертралин (разрешен с 6 лет (при ОКР), применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации противопоказано).

– Флувоксамин (разрешен с 8 лет (при ОКР), применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности не рекомендуется, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины указывает на необходимость его применения, применение при лактации противопоказано).

3) N06AX Прочие антидепрессанты:

– Миансерин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка).

– Тразодон (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Миртазапин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания не рекомендовано, применение при беременности с осторожностью, применение при лактации возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка).

– Тианептин (разрешен с 15 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Венлафаксин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Милнаципран (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Дулоксетин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности возможно, если потенциальная польза значительно превышает риск для плода, применение при лактации противопоказано).

– Зверобоя трава (разрешен с 6 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания нет данных, применение при беременности возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка).

– Вортиоксетин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания не влияет, применять с осторожностью, применение при беременности не рекомендовано, применение при лактации не рекомендовано).

# Заключение

Антидепрессанты – одна из групп препаратов (наряду с антипсихотическими препаратами и анксиолитиками), появление которой со второй половины двадцатого века ознаменовало начало психофармакологической эры в истории психиатрии. Механизм действия АД, побочные эффекты, особенности применения и сопутствующие проблемы, а также пути их преодоления хорошо изучены в многочисленных научных исследованиях, многие из них внесены в «Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств» [46]. В настоящее время АД являются основой длительной патогенетической терапии депрессивного синдрома, коморбидных ему состояний и расстройств во всем мире (в том числе и в России).

# Нормотимики

Нормотимики (стабилизаторы настроения, тимоизолептики) – группа препаратов, стабилизирующих патологические аффективные колебания (в основном депрессивный и маниакальный синдромы, т. н. смешанные состояния, в меньшей степени агрессивность, раздражительность, импульсивность) при различных психических расстройствах, но в основном при при расстройствах т. н. биполярного спектра (биполярное аффективное расстройство, большое депрессивное расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство, шизоаффективное расстройство и др.). Согласно международной (рекомендованной ВОЗ) АТХ классификации, отдельной группы таких препаратов как «нормотимики» не выделяют, но все они относятся к группе «N» (препараты для лечения заболеваний нервной системы), их представители относятся к разным подгруппам; литий – N5 (психолептики) [1], подгруппа – N05AN (антипсихотические препараты), вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин – N03A (противоэпилептические препараты).

В странах западной Европы и США вышеуказанные препараты называют – стабилизаторы настроения (англ. «mood stabilizer», реже «antimanic agents»), в России для них общепринято название «нормотимики».

Из всех существующих и официально зарегистрированных к применению нормотимиков в России (по данным Государственного реестра лекарственных средств) [47] известно четыре препарата, не считая препаратов других групп (например некоторые атипичные антипсихотики), поэтому далее речь пойдет исключительно о них.

Все перечисленные выше нормотимики имеют сходный механизм действия, который преимущественно основан на влиянии на натриевые каналы (в основном их блокада) в мембранах нейронов ЦНС, чем, большей частью обусловлено их главное действие, а именно: снижение высвобождения норадреналина [91], увеличение синтеза серотонина [91—93, 98—100], снижение нейротрансмиссии дофамина [94], увеличение уровня ГАМК [95—97], модуляция и снижение уровня глутамата [94], нейропластичные [103, 104] и нейропротекторные эффекты [94, 101, 102].

# Краткая история нормотимиков

Первыми и основными представителями группы нормотимиков были препараты лития, которые хотя и известны с античных времен, но именно нормотимический их эффект известен с XIX века [105], однако, в современной клинической практике они с 1970 года [106] (когда после запрета лития в 1949 году он вновь вернулся в арсенал врачей), практически параллельно с ним в клиническую практику входит противоэпилептический препарат карбамазепин (с 1962 года, как нормотимик с 1971 года) [107], затем пришел черед препаратов вальпроевой кислоты (в клинической практике с 1967 года, как нормотимик с 1995 года) [108, 111]. Последним по времени и самым «молодым» нормотимиком в настоящее время является ламотриджин (в клинической практике с 1991 года, как нормотимик с 2003 года) [109, 110].

# Лечебные и побочные эффекты

Если обобщить, нормотимики обладают тремя основными терапевтическими эффектами в отношении лечения и профилактики расстройств биполярного спектра (согласно официально зарегистрированным в России показаниям) [47]:

1) лечение мании;
2) лечение депрессии;
3) профилактика развития аффективных нарушений.

Помимо терапевтических эффектов имеются также побочные эффекты и осложнения, наиболее часто встречающимися из которых являются: риск развития интоксикации при приеме лития, риск развития выраженных реакций гипетрчувствительности, аллергических реакций (кожная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз – синдром Лайелла) при приеме ламотриджина, возможный тератогенный эффект (карбамазепин и вальпроевая кислота), влияние на печеночный метаболизм других лекарственных препаратов (карбамазепин и вальпроевая кислота).

Степень выраженности и соотношение лечебных и побочных эффектов между собой определяет спектр клинического применения препарата.

Рекомендуемый диапазон доз нормотимиков в России (стартовые и максимальные дозы, мг) * [47] представлены ниже:

– Лития карбонат – 600—2400;
– Карбамазепин – 200—1600;
– Вальпроевая кислота – 600—2000;
– Ламотриджин – 12,5—400.

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

Основные клинически значимые проблемы применения нормотимиков и тактика их профилактики и коррекции:

– риск развития интоксикации при приеме лития – контроль концентрации препарата в крови, достаточное потребление жидкости и натрия (поваренной соли), контроль функции щитовидной железы (риск гипотиреоза), крайне осторожно назначать в комплексе с типичными нейролептиками;

– риск развития выраженных реакций гипетрчувствительности, аллергических реакций (кожная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз – синдром Лайелла) при приеме ламотриджина – постепенный подбор терапевтических дозировок (строго согласно инструкции), тщательный контроль фармаковзаимодействий с другими лекарственными препаратами принимаемыми пациентом;

– возможный тератогенный эффект (карбамазепин и вальпроевая кислота) – планирование беременности, прием фолиевой кислоты;

– влияние на печеночный метаболизм других лекарственных препаратов (карбамазепин и вальпроевая кислота) – профилактика полипрагмазии, учёт дозировок и особенностей метаболизма, тщательный контроль фармаковзаимодействий с другими лекарственными препаратами принимаемыми пациентом.

В настоящее время в России (по некоторым оценкам) [7—9] из группы нормотимиков наиболее популярными в клинической практике являются (в порядке убывания): карбамазепин и вальпроевая кислота, затем (почти в 2—4 раза меньше, чем они) – ламотриджин и только затем (более чем в 30—40 раз меньше, чем они) – препараты лития, вероятнее всего такая разница связана, что первые два препарата широко распространены в терапии эпилепсии.

Для сравнения, в настоящее время в США (по некоторым оценкам) [26] из группы нормотимиков наиболее популярными в клинической практике являются (в порядке убывания): ламотриджин, затем (почти в 2 раза меньше, чем ламотриджин) – вальпроевая кислота, затем (более чем в 3 раза меньше, чем ламотриджин) – карбамазепин, затем (более чем в 4 раза меньше, чем ламотриджин) – препараты лития.

# Классификации

Поскольку в АТХ не выделяют отдельной группы нормотимиков, а все существующие препараты принадлежат к разным АТХ, то представляется логичным и обоснованным в настоящее время существование классификации по преимущественному профилю действия.

Классификация нормотимиков по преимущественному профилю действия в терапии расстройств биполярного спектра:

– лития карбонат – лечение и профилактика мании (в большей степени) и депрессии (в меньшей степени).

– карбамазепин – лечение и профилактика мании (в большей степени) и депрессии (в меньшей степени).

– вальпроевая кислота – лечение и профилактика мании (в большей степени) и депрессии (в меньшей степени).

– ламотриджин – профилактика и усиление терапии (аугментация) мании (в меньшей степени) и депрессии (в большей степени).

Необходимо также отметить важный фармакокинетический параметр нормотимиков – продолжительность действия (период полувыведения препарата и его активных метаболитов) [47], который представлен ниже (название – период полувыведения, ч):

– лития карбонат – 24;

– карбамазепин* – 16—24;

– вальпроевая кислота* – 8—20 (в среднем от 6—8 до 15—17);

– ламотриджин – 24—35.

* – у перпаратов карбамазепина и вальпроевой кислоты в России существуют пролонгированные лекарственные формы.

Преимущества, недостатки и оптимальная тактика применения нормотимиков:

– литий – низкая цена, доказанный антисуицидальный эффект, эффективен как при лечении, так и при профилактике аффективных расстройств, требует контроля концентрации в крови, назначают при наличии возможности контроля концентрации в крови;

– карбамазепин – низкая цена, существуют пролонгированные формы, влияет на печеночный метаболизм других принимаемых пациентом лекарственных препаратов (ускоряет метаболизм и выведение), применяют при монотерапии и\или профилактике аффективных расстройств; необходим тщательный контроль за дозировками, лечебными и побочными эффектами совместно принимаемых препаратов; используют в качестве усиления (аугментации) действия других препаратов при неэффективности монотерапии;

– вальпроевая кислота – эффективна как при лечении, так и при профилактике аффективных расстройств, существуют пролонгированные формы, влияет на печеночный метаболизм других принимаемых пациентом лекарственных препаратов (замедляет метаболизм и выведение), применяется в лечении и\или профилактике аффективных расстройств; тщательный контроль за дозировками и побочными эффектами совместно принимаемых препаратов; используют в качестве усиления (аугментации) действия других препаратов при неэффективности монотерапии;

– ламотриджин – возможен однократный прием, минимальный риск взаимодействия с другими принимаемыми пациентом лекарственными препаратами, достаточно медленная и сложная схема титрации, используется для профилактики аффективных нарушений, приме-

няется в профилактике развития аффективных нарушений; используется в качестве усиления (аугментации) действия других препаратов при их недостаточной эффективности.

**Препараты других групп обладающие нормотимическим эффектом**

В настоящее время в России, в клинической практике психиатрии помимо собственно нормотимиков, по показаниям для лечения и профилактики расстройств биполярного спектра применяются некоторые атипичные антипсихотики, а именно: оланзапин, рисперидон, кветиапин, зипрасидон, арипипразол, луразидон [47, 111, 112], иногда также применяются некоторые типичные антипсихотики [47] (их применение менее предпочтительно), однако вопрос использования антипсихотиков с нормотимической активностью не является предметом рассмотрения данного раздела. Помимо антипсихотиков есть данные о применении при указанных расстройствах гормонов щитовидной железы (трийодтиронин, L-тироксин) [113—115], однако в России применение этих препаратов при указанных расстройствах в настоящее время не разрешено.

# Тактика применения

С учетом официально зарегистрированных инструкций по применению лекарственных препаратов [47], в настоящее время в России существуют основные тактики применения нормотимиков в клинической практике психиатрии.

**1) амбулаторные тактика:**

а) лечение и профилактика расстройств аффективного спектра – нормотимик назначается как базовый препарат, на длительный прием с малых доз с постепенным увеличением до среднетерапевтических, в комплексе с синдромальным лечением сопутствующей психиатрической патологии (анксиолитики, антидепрессанты, антипсихотики) при необходимости;

б) «аугментация» терапии – добавление в схему терапии при лечении и профилактике различных расстройств (в структуре которых имеются значимые аффективные нарушения) нормотимика от малых до среднетерапевтических доз с целью усиления эффекта базовой терапии (антидепрессивной, антипсихотической, противотревожной и пр.).

**2) стационарная тактика:**

быстрое купирование выраженной симптоматики (маниакальной, депрессивной, смешанной) расстройств преимущественно биполярного спектра – назначение в средних или выше среднего дозах в качестве базовой терапии на длительный срок, с дополнением терапии лекарственными препаратами других групп (анксиолитиками, антипсихотиками, антидепрессантами и пр. в средних или выше среднего дозах, возможно в инъекционных формах, для усиления терапии ведущей на текущий момент психопатологической симптоматики, с последующем снижением и возможной отменой дополнительной терапии по мере стабилизации состояния).

Необходимо отметить, что при терапии расстройств биполярного спектра, после стабилизации состояния и достижении медикаментозной ремиссии (как при амбулаторном, так при стационарном лечении), необходимо, по возможности, стремиться к монотерапии нормотимиком.

Зарегистрированные в России в настоящее время препараты с нормотимической активностью, с учетом торговых наименований представлены ниже (за исключением торговых наименований формы «МНН», «МНН-фирма-производитель» или особенностей лекарственной формы) [47]:

– Вальпроевая кислота* (Миродеп, Конвульсофин, Валопиксим, Депакин, Конвулекс, Энкорат, Вальпарин).

– Карбамазепин (Зептол, Тегретол, Финлепсин).

– Ламотриджин (Ламитор, Ламотрикс, Конвульсан, Ламиктал, Ламолеп, Сейзар).

– Лития карбонат (Седалит).

* – следует особо отметить, что у зарегистрированных в настоящее время в России препаратов вальпроевой кислоты несколько различается состав (препараты содержат: вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, дигидрат вальпроата кальция и сочетания перечисленных веществ), хоть препараты считаются эквивалентными в рамках зарегистрированных дозировок, но эта информация имеет значение в частности подборе препарата (особенно в случае непереносимости и по жизненным показаниям).

Помимо классификаций препаратов, важными параметрами для клинической практики являются цена и доступность препарата (законодательное регулирование выписки препарата,

политика аптечных сетей), но они в значительной степени подвержены изменениям (изменение цен, законодательная практика национальной системы здравоохранения), окончательное же решение о назначении того или иного препарата принимает лечащий врач с учетом показаний, противопоказаний, клинического профиля препарата, его фармакодинамики, фармакокинетики, индивидуальных особенностей пациента и вышеуказанных параметров.

Важными аспектами применения нормотимиков является возраст с которого они разрешены к применению, влияние на управление транспортными средствами и деятельность требующую повышенной концентрации внимания, а также применение при беременности и лактации (согласно официальным инструкциям к лекарственным средствам) * [47], все они представлены ниже:

1) N05AN Литий:

– Лития карбонат (разрешен с 12 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

2) N03AF Производные карбоксамида:

– Карбамазепин (разрешен с 4 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности возможно, но при сопоставлении ожидаемого эффекта и осложнений (особенно в 1 триместре, применение при лактации с осторожностью (при сопоставлении рисков преимуществ и возможных нежелательных последствий для ребенка; за ребенком должно быть установлено наблюдение в отношении развития возможных побочных реакций).

3) N03AG Производные жирных кислот:

– Вальпроевая кислота (разрешена с 3 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности не должна применяться без крайней необходимости (после оценки соотношения пользы и риска), применение при лактации возможно (необходимо принять во внимание профиль побочных эффектов)).

4) N03AX Прочие противоэпилептические препараты:

– Ламотриджин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания возможно (после оценки влияния препарата на своё состояние, после консультации с лечащим врачом), применение при беременности возможно, если ожидаемая терапевтическая польза превышает потенциальный риск, применение при лактации с осторожностью (при соотнесении потенциальной пользы и возможного риска развития нежелательных реакций у ребенка; необходим мониторинг каких-либо нежелательных реакций у ребенка)).

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торгового наименования препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

В отличии от анксиолитиков, антидепрессантов и антипсихотиков в группе нормотимиков, отсутствует понятие т. н. «эквивалента» [37—39], в связи с отсутствием качественных исследований по этому вопросу. По мнению некоторых специалистов среднетерапевтические дозировки препаратов эквивалентны между собой по заявленным показаниям.

# Заключение

Нормотимики, появившиеся сравнительно позже других групп психотропных препаратов, после начала т. н. «психофармакологической эры», тем не менее прочно заняли своё место в психиатрической практике и сейчас представляют собой мощный терапевтический инструмент, если охарактеризовать кратко – «базовая патогенетическая терапия и профилактика расстройств биполярного спектра». Их терапевтические и побочные эффекты, а также сопутствующие проблемы применения и пути их преодоления известны и хорошо изучены, почти все они включены в «Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств» [46] и в настоящее время широко применяются в современной психиатрической практике, как в России, так и по всему миру, особенно с учетом распространенности и социальной значимости патологии в лечении и профилактике которой они используются, а также, высокий потенциал в её терапии.

# Антипсихотические препараты

Антипсихотические препараты (далее – АП, также применяется термин антипсихотики) – препараты применяемые, прежде всего в лечении психотических расстройств и (реже) других нарушений связанных с обменом нейромедиаторов (преимущественно дофамина) в синаптической щели между нейронами определенных путей головного мозга (терапия и профилактика аффективных нарушений, поведенческих нарушений, снижения тревоги, лечения нарушений сна и пр.).

Согласно международной (рекомендованной ВОЗ) АТХ классификации, они относятся к группе «N» (препараты для лечения заболеваний нервной системы), а именно N5 (психолептики), подгруппе – N05A (антипсихотические препараты) [1].

При обозначении АП ранее (с конца 1950-х годов) применялись термины: «нейролептики» [116], «нейроплегики», «большие транквилизаторы» (по аналогии с «малыми транквилизаторами»), «атарактики» [116]. В настоящее время как во всем мире, так и в России применяются термины: антипсихотики первого поколения (далее – АПП; за рубежом – first generation antipsychotics или FGA; в России препараты этой группы также называют «типичные нейролептики», «типики», «классические нейролептики») [117] и антипсихотики второго поколения (далее – АВП; за рубежом – atypical antipsychotics или AAP, second generation antipsychotics или SGA; в России препараты этой группы часто называют «атипичные нейролептики», «атипики» или «атипичные антипсихотики») [117], по мнению ряда исследователей основные различия между ААП и АВП заключаются в разном рецепторном профиле и как следствие в разной степени представленности и выраженности побочных и лечебных эффектов (прежде всего по выраженности т. н. экстрапирамидных расстройств) [118].

# Краткая история антипсихотических препаратов

В первой половине XX века, до открытия АП (в 1950-е годы), в клинической практике для лечения психотических расстройств применялись барбитураты, внутривенные вливания раствора кальция, препараты брома и другие, более экзотические с точки зрения современной медицины способы (подкожные вдувания кислорода, введение лошадиной сыворотки, сыворотки от других пациентов, находящихся в состоянии ремиссии и др.) [119], также, значительное распространение получили инсулинокоматозная [120], электросудорожная терапия [121] и психохирургия (лоботомия) [122].

Первый АП – хлорпромазин был открыт в 1950-ом году (в широкой клинической практике с 1953 года) [123], в процессе синтеза антигистаминных препаратов [124], который сразу и надолго занял место золотого стандарта и эталона среди АП. Затем были синтезированы ряд других антипсихотических препаратов, одним из самых известных из которых стал галоперидол (в клинической практике с 1959 года) [125] – второй, после хлорпромазина золотой стандарт в мировой психофармакологии.

Ниже представлены примерные годы начала широкого внедрения в клиническую практику (в мире) некоторых антипсихотических препаратов (для разных стран годы могут несколько различаться) [124—133]:

– Хлорпромазин – 1953.
– Перфеназин – 1957.
– Промазин – 1957.
– Хлорпротиксен – 1959.
– Галоперидол – 1959.
– Тиоридазин – 1959.
– Левомепромазин – 1959.
– Флуфеназин – 1961.
– Дроперидол – 1963.
– Флупентиксол – 1966.
– Сульпирид – 1972.
– Клозапин – 1974.
– Тиаприд – 1978.
– Зуклопентиксол – 1981.
– Рисперидон – 1994.
– Оланзапин – 1996.
– Сертиндол – 1997.
– Амисульприд – 1999.
– Кветиапин – 2000.
– Зипрасидон – 2002.
– Арипипразол – 2004.
– Палиперидон – 2007.
– Луразидон – 2010.
– Карипразин – 2015.

# Лечебные и побочные эффекты

Механизм действия АП обусловлен, преимущественно влиянием на блокаду дофаминовых (в первую очередь D2-типа) рецепторов в дофаминэргических путях (главным образом в мезолимбическом), в меньшей степени с блокадой серотониновых (5-НТ2А) рецепторов и влиянием на другие рецепторы (блокада α-адренорецепторов, м-холинорецепторов, Н1-гистаминорецепторов и др.) в ЦНС и на переферии, таким образом проявляются основные лечебные эффекты АП, которые в настоящее время представлены:

1) антипсихотический эффект (основной);
2) седативный эффект;
3) нормотимический эффект.

Как и в случае других препаратов обратной стороной лечебных эффектов и механизма действия препарата, становятся побочные эффекты и осложнения терапии, а именно – преимущественно повышение дофаминергической блокады в мезокортикальном, нигростриальном и тубероинфундибулярном путях, влияние на различные рецепторы в периферических органах и тканях, наиболее часто встречающимися из которых являются: нейролептические экстрапирамидные расстройства (далее – ЭПР), метаболические нарушения (риски ожирения, диабета, грперпролактинемии), кардиотоксичность, гепатотоксичность, избыточная седация и риск падений, вторичная дефицитарная симптоматика, слабость, когнитивные нарушения, нейролептическая депрессия, психозы отмены, сексуальные нарушения, слюнотечение и пр.

Соотношение выраженности лечебных и побочных эффектов между собой определяют спектр клинического действия препарата.

Для большинства АП (кроме, вероятно, клозапина и некоторых современных атипичных АП), для развития антипсихотического эффекта, необходима блокада приблизительно не менее 60—65% дофаминовых рецепторов D2-типа, при блокаде свыше 70—80% увеличивается риск развития ЭПР [134—136], т.о. условно выделяют т. н. «терапевтическое окно» дозировок, в котором АП вызывают собственно антипсихотический эффект.

Рекомендуемый диапазон доз АП в России (стартовые и максимальные суточные) [47] (название [минимальная старотовая доза, мг\сут – максимальная доза, мг\сут]) *:

– Хлорпромазин [25—1500].
– Левомепромазин [25—300].
– Промазин [25—1000].
– Перфеназин [12—64].
– Трифлуоперазин [10—40].
– Перициазин [10—200].
– Тиоридазин [30—800].
– Галоперидол [1,5—100].
– Дроперидол [2,5—10].
– Сертиндол [4—24].
– Зипрасидон [40—160].
– Луразидон [20—160].
– Флупентиксол [0,5—40].
– Хлорпротиксен [25—1200].
– Зуклопентиксол [2—150].
– Клозапин [12,5—900].
– Оланзапин [5—20].

– Кветиапин [25—800].
– Сульпирид [50—1000].
– Тиаприд [25—800].
– Амисульприд [50—1200].
– Рисперидон [0,5—16].
– Арипипразол [10—30].
– Палиперидон [3—12].
– Карипразин [1,5—6].

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

Основные клинически значимые проблемы применения АП и тактика их профилактики и коррекции:

– риск развития различных нейролептических ЭПР – необходима оценка риска развития ЭПР, профилактика и лечение ЭПР по мере появления симптоматики (назначение бензодиазепинов, пропранолола, корректоров ЭПР, снижение дозы АП, в случае отсутствия эффекта – замена АП); наилучшим профилем переносимости с т.з риска развития ЭПР обладают клозапин и кветиапин;

– риск развития метаболических нарушений (гиперпролактинемия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, увеличение массы тела) – необходим подбор препарата с учетом риска развития метаболических нарушений, мониторинг метаболических показателей (уровень пролактина, глюкозы крови, холестерина, массы тела), немедикаментозные способы коррекции нарушений (образ жизни, диета), при невозможности замены препарата или недостаточной эффективности немедикаментозной коррекции – консультация эндокринолога с целью медикаментозной профилактики и лечения метаболических нарушений;

– риск удлинения интервала QT – необходима оценка ЭКГ (особенно интервала QT и ЧСС) перед началом лечения АП и её последующий мониторинг в процессе лечения, в случае развития кардиологических осложнений терапии (особенно удлинения интервала QT) – консультация кардиолога с целью назначения медикаментозной профилактики и лечения нарушений и рассмотрение вопроса замены АП; наиболее сильно влияют на увеличение QT тиоридазин, сердолект, зипразидон [137];

– гипотония и риск падений – необходим мониторинг АД, рекомендации по профилактике ортостатической гипотонии (обучение пациента медленному вставанию с постели), гидратация (увеличение потребления жидкости, при отсутствии противопоказаний), увеличение потребление соли в рационе (при отсутствии противопоказаний), ношение компрессионного трикотажа (при отсутствии противопоказаний и особенно при наличии заболеваний вен нижних конечностей) [137], рассмотрение вопроса замены АП;

– риск развития нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома (Neuroleptic Induced Deficit Syndrome, NIDS) – необходимо снижение дозировок АП, терапия сопутствующей симптоматики (ЭПР, аффективные нарушения и пр.), перевод на менее потентный АП;

– риск развития психозов гиперчувствительности (дофаминовых психозов сверхчувствительности, поздних психозов, психозов отдачи, психозов отмены) – необходимо медленное снижение дозировок АП, лечение – присоединение дополнительных лекарственных препаратов для купирования коморбидной аффективной и тревожной симптоматики (анксиолитики, нормотимики), возобновление лечения в прежней (до развития психоза гиперчувствительности) дозировке (при отсутствии противопоказаний) [138, 140], применение клозапина [31], арипипразола;

– риск снижения судорожного порога – необходимо проведение ЭЭГ и её мониторинг особенно в случае наличия эписиндрома в анамнезе, дополнительное назначение антиконвульсантов и консультация невролога при развитии эпсиндрома, рассмотрение вопроса замены АП; наиболее сильно влияют на снижение судорожного порога клозапин, хлорпромазин, тиоридазин [139].

В настоящее время в России (по некоторым оценкам) [7—9] из группы АП наиболее популярными в клинической практике являются (в пордке убывания): рисперидон, сульпирид, тиоридазин, кветиапин.

Для сравнения, в настоящее время в США (по некоторым оценкам) [26] из группы АП наиболее популярными в клинической практике являются (в порядке убывания): кветиапин, арипипразол, рисперидон.

# Классификации

Существует несколько классификаций АП, которые представлены ниже.

Классификация по механизму действия (согласно АТХ) [1] (из зарегистрированных в настоящее время в России):

– N05AA Производные фенотиазина с алифатической структурой (Хлорпромазин, Левомепромазин, Промазин).

– N05AB Производные фенотиазина с пиперазиновой структурой (Флуфеназин, Перфеназин, Трифлуоперазин).

– N05AC Производные фенотиазина с пиперидиновой структурой (Перициазин, Тиоридазин).

– N05AD Производные бутирофенона (Галоперидол, Дроперидол).

– N05AE Производные индола (Сертиндол, Зипрасидон, Луразидон).

– N05AF Производные тиоксантена (Флупентиксол, Хлорпротиксен, Зуклопентиксол).

– N05AG Производные дифенилбутилпиперидина (в настоящее время зарегистрированных в России представителей группы нет).

– N05AH Производные диазепина, тиазепина и оксазепина (Клозапин, Оланзапин, Кветиапин).

– N05AK Нейролептики для лечения медленных дискинезий (в настоящее время зарегистрированных в России представителей группы нет).

– N05AL Бензамиды (Сульпирид, Тиаприд, Амисульприд).

– N05AN Литий (Лития карбонат).

– N05AX Прочие антипсихотические препараты (Рисперидон, Арипипразол, Палиперидон, Карипразин).

Помимо классификации по химическому строению АП разделяют на типичные и атипичные (по механизму действия, представленности и выраженности побочных и лечебных эффектов [118]:

– Типичные АП (АПП, FGA, «типики»): Хлорпромазин, Левомепромазин, Промазин, Флуфеназин, Перфеназин, Трифлуоперазин, Перициазин, Тиоридазин, Галоперидол, Дроперидол, Флупентиксол, Хлорпротиксен, Зуклопентиксол.

– Атипичные АП (АВП, SGA, «атипики»): Сертиндол, Зипрасидон, Луразидон, Клозапин, Оланзапин, Кветиапин, Сульпирид*, Тиаприд, Амисульприд, Рисперидон, Арипипразол, Палиперидон, Карипразин.

* – отнесение к группе атипичных АП некоторыми авторами разнится [141].

Помимо перечисленных классификаций в отечественной психиатрии существовало, множество различных эклектичных, классификаций АП по различным неспецифичным признакам, однако в настоящее время они устарели.

Одной из наиболее прогрессивных и логичных классификаций АП является, предлагаемая некоторыми авторами классификация АП по рецепторному механизму действия [31]. Такой подход логичен, последователен и отлично дополняет существующие классификации, он представлен ниже:

– Высокопотентные антагонисты D2-рецепторов (олигорецепторные) (Галоперидол, Зуклопентиксол).

– Высокопотентные антагонисты D2-рецепторов (полирецепторные) (Рисперидон, Палиперидон, Перфеназин, Трифлуоперазин, Флуфеназин, Сертиндол, Оланзапин).

– Низкопотентные антагонисты D2-рецепторов (полирецепторные и ингибиторы ферментов) (Тиоридазин, Флупентиксол, Алимемазин, Хлорпротиксен, Хлорпромазин, Левомепромазин, Промазин, Перициазин, Зипрасидон, Клозапин, Кветиапин*).

– Парциальные агонисты/антагонисты D2-рецепторов (монорецепторные) (Амисульприд, Сульпирид).

– Парциальные агонисты D2-рецепторов (полирецепторные и ингибиторы ферментов) (Арипипразол).

* – с учетом активных метаболитов.

Необходимо также отметить важный фармакокинетический параметр АП – продолжительность действия (период полувыведения препарата и его активных метаболитов) [47], который представлен ниже (название – период полувыведения, ч; [период полувыведения, ч активных метаболитов]) *:

– Дроперидол – 2.
– Тиаприд – 2,9—3,6.
– Рисперидон – 3 [24].
– Клозапин – 4—66 (в среднем 12).
– Хлорпротиксен – 4—33 (в среднем 16).
– Тиоридазин – 6—40.
– Зипрасидон – 6,6.
– Сульпирид – 7.
– Кветиапин – 7 [12].
– Перфеназин – 9—12 [10—19].
– Амисульприд – 12.
– Перициазин – 12—30.
– Трифлуоперазин – 15—30.
– Левомепромазин – 15—30.
– Зуклопентиксол – 20.
– Луразидон – 20—40.
– Промазин – 20—40.
– Палиперидон – 23.
– Галоперидол – 24.
– Хлорпромазин – 30.
– Оланзапин – 33.
– Флупентиксол – 35.
– Сертиндол – 72.
– Арипипразол – 75—146.
– Карипразин – 2 сут [8 сут].

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

Помимо классификации по продолжительности действия, важное клиническое значение имеет сила основного (антипсихотического) действия препарата, в связи с чем, появилась концепция эквивалентности (по аналогии с условными эквивалентами анксиолитиков [38, 39] и антидепрессантов [92—94], хотя подобная практика для АП возникла раньше).

Для АП выделяют хлорпромазиновый эквивалент (доза препарата, эквивалентная 100 мг хлопромазина по терапевтическому эффекту), правда существуют и другие методы сравнения дозировок АП, но они менее распространены в России [143, 144, 146].

По данным ряда исследований [154, 155], эффективная суточная дозировка АП составляет от 300 до 600 мг (максимум до 900 мг\сут) в хлорпромазиновом эквиваленте, меньшие дозировки не обеспечивают достаточный эффект, а большие не приводят к увеличению эффективности, но увеличивают риск развития побочных эффектов.

Не стоит относится к указанным концепциям, как к какой-то константе, по данным некоторых авторов у многих АП хлорпромазиновый эквивалент не совсем линеен (особенно при сравнении между собой типичных и атипичных АП) [142, 156], поэтому при принятии клинического решения необходимо принимать во внимание инструкцию к АП, клинические рекомендации, а также другие источники научной информации.

Хлорпромазиновые эквиваленты некоторых АП по данным результатов различных исследований [37, 130, 142, 144, 145, 147—151] представлены ниже (хлорпромазиновый эквивалент – сколько мг препарата соответствует 100мг хлорпромазина):

– Рисперидон – 0,8—2.
– Палиперидон – 1,2—2.
– Галоперидол – 1,6—5.
– Флупентиксол – 2.
– Трифлуоперазин – 2—5.
– Оланзапин – 3—5.
– Арипипразол – 4—7,5.
– Дроперидол – 4.
– Сертиндол – 4,8—5.
– Перфеназин – 8.
– Луразидон – 16—20.
– Зипрасидон – 16—60.
– Перициазин – 24.
– Зуклопентиксол – 25.
– Клозапин – 50—120.
– Хлорпротиксен – 50—66.
– Кветиапин – 60—75.
– Левомепромазин – 60.
– Амисульприд – 100.
– Тиаприд – 100.
– Тиоридазин – 100.
– Промазин – 100.
– Хлорпромазин – 100.
– Сульпирид – 200.

Последние актуальные исследования [152] также вводят понятие 50% и 95% эффективной дозы (т. е. дозы АП на которой у 50% и соответственно у 95% пациентов начиналась редукция психотической симптоматики) (50% эффективная доза, мг\сут / 95% эффективная доза, мг\сут):

– Рисперидон – 2,8 / 6,3.
– Галоперидол – 3 / 6,3.
– Карипразин – 1,7 / 7,6.
– Арипипразол – 4,8 / 11,5.

– Палиперидон – 3,9 / 13,3.
– Оланзапин – 6 / 15,1.
– Сертиндол – 10,3 / 22,5.
– Луразидон – 44 / 147.
– Зипрасидон – 68 / 186.
– Кветиапин – 207 / 482.
– Амисульприд – 264 / 537.
– Клозапин – недостаточно данных / 567.

**Инъекционные лекарственные формы АП пролонгированного действия**

Необходимо отдельно остановиться на инъекционных лекарственных формах АП пролонгированного действия (т. н. «пролонги»), они применяются для длительного поддерживающего лечения и профилактики развития обострений шизофрении (преимущественно) и некоторых других психических расстройств (в подавляющем большинстве психотического уровня), с кратностью инъекций от нескольких дней, до 3-х месяцев (подавляющее большинство, в среднем 2—4 недели), чего удалось добиться путем растворения сложных эфиров АП в в растворе растительного масла (кунжутное, кокосовое) и другими способами (микрогранулы пролонгированного высвобождения и пр.).

В настоящее время в России существует 8 лекарственных форм АП пролонгированного действия (5 АПП и 3 АВП): галоперидола-деканоат, флуфеназина-деканоат, зуклопентиксола-деканоат, зуклопентиксола-ацетат, флупентиксола-деканоат, рисперидон (порошок для приготовления суспензии для в\м введения пролонгированного действия), палиперидон (суспензия для в\м введения пролонгированного действия на 1 месяц), палиперидон (суспензия для в\м введения пролонгированного действия на 3 месяца). За рубежом также существуют пролонгированные инъекционные формы арипипразола и оланзапина, которые в настоящее время в России не зарегистрированы [47].

Несмотря на большее количество недостатков применения указанных форм АП (ограниченность выбора, невозможность быстрой коррекции побочных эффектов при непереносимости, затруднения при необходимости маневра с дозировками, необходимость строгого контроля за датой последней инъекции и пр.), всё-же в некоторых ситуациях (а именно при терапии некомплайентных пациентов) позволяют проводить терапию более эффективно [153].

Рекомендуемые диапазоны доз «пролонгов» [47] * (минимальная доза, мг—максимальная доза, мг):

– Галоперидола-деканоат – 25—300.
– Флуфеназина-деканоат – 12,5—100.
– Зуклопентиксола-деканоат – 100—600.
– Зуклопентиксола-ацетат – 50—150 (400).
– Флупентиксола-деканоат – 20—400.
– Рисперидон (порошок для приготовления суспензии для в\м введения пролонгированного действия) – 25—50.
– Палиперидон (суспензия для в\м введения пролонгированного действия на 1 месяц) – 25—150.
– Палиперидон (суспензия для в\м введения пролонгированного действия на 3 месяца) – 175—525.

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

Периоды полувыведения «пролонгов» [47] * (период полувыведения (T1/2, сут)):

– Галоперидола-деканоат ~ 21 сут.

– Флуфеназина-деканоат – 7—14 сут.

– Зуклопентиксола-деканоат – 14—30 сут (в среднем 19 сут).

– Зуклопентиксола-ацетат – 1—3 сут.

– Флупентиксола-деканоат ~ 21 сут.

– Рисперидон (порошок для приготовления суспензии для в\м введения пролонгированного действия) ~ 21 сут.

– Палиперидон (суспензия для в\м введения пролонгированного действия на 1 месяц) – 25—49 сут (в среднем 30 сут).

– Палиперидон (суспензия для в\м введения пролонгированного действия на 3 месяца) – 84—139 сут (в среднем 90 сут).

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

Частота инъекций для различных инъекционных АП пролонгированного действия [47] * (одна инъекция в количество недель\суток):

– Галоперидола-деканоат – 4.

– Флуфеназина-деканоат – 2—5.

– Зуклопентиксола-деканоат – 2—4.

– Зуклопентиксола-ацетат – 1—3 сут.

– Флупентиксола-деканоат – 2—4.

– Рисперидон (порошок для приготовления суспензии для в\м введения пролонгированного действия) – 2.

– Палиперидон (суспензия для в\м введения пролонгированного действия на 1 месяц) – 4.

– Палиперидон (суспензия для в\м введения пролонгированного действия на 3 месяца) – 12.

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

Хлорпромазиновые эквиваленты инъекционных АП пролонгированного действия [142, 147] * (доза АП эквивалентная 100 мг хлорпромазина в сутки, мг):

– Галоперидол-деканоат – 30 мг в 4 недели.

– Флуфеназин – 10—25 мг в 2 недели.

– Зуклопентиксол-депо – 200 мг в 2 недели.

– Флупентиксол-депо – 40 мг в 2 недели.

– Рисперидон – 25 мг в 2 недели.

Основные клинически значимые проблемы применения инъекционных АП пролонгированного действия и методы их профилактики [153] *:

– риск местных реакций связанных с введением инъекций – проведение в\м инъекций только обученным медперсоналом с соблюдением правил проведения подобных процедур;

– риск развития различных ЭПР (особенно часто к концу первой недели после инъекции) – оценка риска развития ЭПР, профилактика и лечение ЭПР по мере появления симпто-

матики (назначение бензодиазепинов, пропранолола, корректоров ЭПР, снижение дозы АП, в случае отсутствия эффекта – замена АП); особенно высок риск развития ранних экстрапирамидных расстройств с 7 по 14 день после инъекции, затем они иногда в значительной мере редуцируются;

– затруднения при коррекции и лечении нежелательных явлений, обусловленные депонированием АП препарата в мышечной ткани – заблаговременная оценка переносимости пероральной формы препарата (или препарата из одной химической группы) перед введением инъекционной формы пролонгированного действия (обычно в течении 2—7 сут).

**АП в форме раствора для приема внутрь**

Помимо инъекционных пролонгированных форм АП, также существуют растворы АП для приема внутрь, в России они представлены галоперидолом, рисперидоном и перициазином и применяются преимущественно в терапии детей и пожилых (учитывая удобство дозировки).

# Тактика применения

С учетом официально зарегистрированных инструкций по применению лекарственных препаратов, в настоящее время в России существует несколько основных сложившихся тактик применения АП в клинической практике психиатрии.

**1) амбулаторная тактика:**

лечение и профилактика психотических состояний при острых и хронических психических расстройствах – АП назначают постепенно, начиная со стартовой дозы и титруя до минимальной эффективной терапевтической дозы, до наступления клинического эффекта (от 1—4 недели в среднем), с возможным увеличением дозировки при неэффективности, после достижения клинической медикаментозной ремиссии и далее от момента её наступления длительным курсом (не менее 1 года, в некоторых случаях до 3-х и более лет, часто неопределенно долго, при наличии показаний), с последующим снижением дозировки до поддерживающей (при наличии показаний) и рассмотрении вопроса отмены препарата (при наличии показаний); препараты первой линии – атипичные АП, при недостаточной эффективности – подбор терапии (замена на другой АП и лечение им в среднетерапевтических дозировках не менее 1,5—2-х месяцев); в случае неэффективности или недостаточной эффективности терапии, возможно рассмотрения вопроса о переводе на терапию клозапином (при шизофрении), в случае коморбидной аффективной симптоматики возможно дополнительное назначение нормотимиков, антидепрессантов, в случае коморбидной тревожной или диссомнической симптоматики возможно (обычно кратковременное до 1 месяца назначение транквилизаторов); при недостаточной приверженности к лечению (при отсутствии противопоказаний), в некоторых случаях возможно назначение поддерживающей терапии инъекционными пролонгированными формами АП (галоперидол-деканоат, флуфеназин-депо, зуклопентиксол-депо, флупентиксол-депо, пролонгированные инъекционные формы рисперидона и палиперидона); при неэффективности или недостаточной эффективности одного или нескольких курсов терапии АП – рекомендовано рассмотрение вопроса о подборе терапии в стационарных условиях.

**2) стационарная тактика:**

в целом значительно не отличается от амбулаторной, за исключением нескольких моментов; во первых, увеличение дозировок не требует плавной титрации и может проводится в более быстром темпе (при ежедневном наблюдении медперсонала за пациентом); во вторых, в случае анозогнозии (отсутствие критики к заболеванию и состоянию), а также острой симптоматики (состояние ажитации, агрессии, психомоторного возбуждения и пр.) настоящее время применяются лекарственные формы АП, в основном типичных (хлорпромазин, галоперидол, дроперидол, трифлуоперазин, левомепромазин, зуклопентиксол, также тиаприд) для внутривенного и внутримышечного введения, первые 1—2 недели; преимущества применения инъекционных форм АП (за исключением препаратов пролонгированного действия) ограничены ситуациями острых состояний при отказе (до появления критики к состоянию) или невозможности их перорального приема в условиях стационара.

Существует практика назначения АП для терапии аффективных расстройств, нарушений поведения, нарушений сна и в других ситуациях (например т. н. аугментация при лечении другими группами препаратов), однако этот вопрос не является темой данной работы.

Из всех существующих АП в России (по данным Государственного реестра лекарственных средств) [47] зарегистрировано не менее 27 наименований, не считая препаратов, которые по инструкции заявлены как АП, но фактически являются препаратами из других групп, например алимемазин (по АТХ отнесен к подгруппе R06AD – производные фенотиазина,

группы R06A – антигистаминные препараты для системного применения) или лития карбонат (который по АТХ отнесен к подгруппе N05AN, которая относится к группе антипсихотических препаратов, а фактически является нормотимиком).

Зарегистрированные в России в настоящее время АП, с учетом торговых наименований представлены ниже (за исключением торговых наименований формы «МНН», «МНН-фирма-производитель» или «МНН-лекарственная форма») [7, 47]:

– Амисульприд (Солиан, Лимипранил).
– Арипипразол (Мириум, Алембик Пипзол, Арипризол, Амдоал, Зилаксера).
– Галоперидол (Сенорм).
– Зипрасидон (Зелдокс).
– Зуклопентиксол (Клопиксол).
– Карипразин (Реагила).
– Кветиапин (Кьюпинекс, Квентиакс, Квентитекс, Сервитель, Гедонин, Виктоэль, Сероквель, Лаквель, Квентиакс, Кетилепт).
– Клозапин (Азалепрол, Лепонекс, Клозастен, Азалептин).
– Левомепромазин (Тизерцин).
– Луразидон (Латуда).
– Оланзапин (Эголанза, Зипрекса, Заласта).
– Палиперидон (Инвега, Ксеплион, Тревикта).
– Перициазин (Неулептил).
– Перфеназин (Этаперазин).
– Промазин (Пропазин).
– Рисперидон (Рилепт, Рриссет, Торендо, Резален, Рисполепт, Рилептид, Рисдонал, Сперидан, Ридонекс, Лептинорм, Рисполюкс,
Сизодон-сан, Риспаксол).
– Сертиндол (Сердолект).
– Сульпирид (Бетамакс, Эглонил, Просульпин).
– Тиаприд (Тиапридал).
– Тиоридазин (Сонапакс, Тиорил).
– Трифлуоперазин (Трифтазин).
– Флупентиксол (Флюанксол).
– Флуфеназин (Модитен депо).
– Хлорпромазин (Аминазин).
– Хлорпротиксен (Труксал).

Помимо длительности (период полувыведения) действия, силы (эквиваленты), важными параметрами для клинической практики являются цена и доступность препарата (законодательное регулирование льготного лекарственного обеспечения, политика аптечных сетей), но они в значительной степени подвержены изменениям (изменение цен, законодательная практика национальной системы здравоохранения), окончательное же решение о назначении того или иного препарата принимает лечащий врач с учетом показаний, противопоказаний, клинического профиля препарата, его фармакодинамики, фармакокинетики, индивидуальных особенностей пациента и вышеуказанных параметров.

Важными аспектами применения АП, является возраст с которого они разрешены к применению, влияние на управление транспортными средствами и деятельность требующую повышенной концентрации внимания, а также применение при беременности и лактации (согласно официальным инструкциям к лекарственным средствам) [7, 47], и указанные

аспекты (согласно инструкциям по применению) [7, 47] несколько отличаются у различных АП, они представлены ниже*:

1) N05AA Производные фенотиазина с алифатической структурой:

– Хлорпромазин (разрешен с 12 лет (для таблетированной формы), с 6 мес (для инъекционной формы в\в, в\м), применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Левомепромазин (разрешен с 12 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Промазин (разрешен с 12 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

2) N05AB Производные фенотиазина с пиперазиновой структурой:

– Флуфеназин (разрешен с 12 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Перфеназин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка).

– Трифлуоперазин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

3) N05AC Производные фенотиазина с пиперидиновой структурой:

– Перициазин (разрешен с 3 лет (только р-р для приема внутрь), с 18 лет (капсулы), применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (в исследованиях – нет тератогенного действия, но только для капсул), применение при лактации противопоказано).

– Тиоридазин (разрешен с 4 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

4) N05AD Производные бутирофенона:

– Галоперидол (разрешен с 3 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Дроперидол (разрешен с 3 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

5) N05AE Производные индола:

– Сертиндол (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Зипрасидон (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Луразидон (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности противопоказано, за исключением случаев явной необходимости, применение при лактации возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка).

6) N05AF Производные тиоксантена:

– Флупентиксол (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка, применение при лактации с осторожностью).

– Хлорпротиксен (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации с осторожностью).

– Зуклопентиксол (разрешен с 18 лет (до указанного возраста с осторожностью), применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации с осторожностью).

7) N05AH Производные диазепина, тиазепина и оксазепина:

– Клозапин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Оланзапин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации противопоказано).

– Кветиапин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации противопоказано).

8) N05AL Бензамиды:

– Сульпирид (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– Тиаприд (разрешен с 6 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности противопоказано в I триместре, применение при лактации противопоказано).

– Амисульприд (разрешен с 15 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации противопоказано).

9) N05AX Прочие антипсихотические препараты:

– Рисперидон (разрешен с 5 лет (умственная отсталость), с 10 лет (БАР), с 13 лет (шизофрения), применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации Возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка).

– Арипипразол (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации противопоказано).

– Палиперидон (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации противопоказано).

– Карипразин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торгового наименования препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

# Заключение

Антипсихотические препараты – одна из групп препаратов (наряду с антидепрессантами и анксиолитиками), появление которой со второй половины двадцатого века ознаменовало начало т. н. «психофармакологической эры» в истории психиатрии и кардинальным образом изменило облик психиатрии и подход к лечению пациентов с психическими расстройствами. Механизм действия АП, побочные эффекты, особенности применения и сопутствующие проблемы, а также пути их преодоления хорошо изучены в многочисленных научных исследованиях, многие из них внесены в «Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств» [46]. В настоящее время АП являются основой длительной патогенетической терапии психотических расстройств и других коморбидных им состояний и расстройств во всем мире (в том числе в России).

# Корректоры лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств

Экстрапирамидные симптомы (далее – ЭПС) (экстрапирамидная симптоматика, (экстрапирамидный синдром, экстрапирамидные расстройства)) – комплекс двигательных нарушений, возникающих в результате нарушения функции, преимущественно базальных ганглиев.

Корректоры лекарственно-индуцированных ЭПС (далее – корректоры), (в различных источниках – корректоры экстрапирамидных побочных эффектов, корректоры нейролепсии, корректоры нейролептиков, корректоры побочных действий нейролептиков, корректоры нейролептической терапии, корректоры нейролептических нарушений\осложнений\расстройств, корректоры экстрапирамидных нарушений\осложнений\расстройств, корректоры экстрапирамидных нейролептических синдромов, корректоры экстрапирамидных нейролептических осложнений и др.) – группа препаратов, которая применяется для коррекции лекарственно-индуцированных (вызванных чаще всего антипсихотическими препаратами) двигательных расстройств. Указанные двигательные расстройства являются вторичными, поскольку обусловлены побочным действием лекарственных препаратов [157], в настоящем разделе будут рассматриваться лишь вторичные расстройства (преимущественно обусловленные применением антипсихотиков).

Согласно международной (рекомендованной ВОЗ) АТХ классификации, отдельной группы таких препаратов как «корректоры лекрственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств» не выделяют [1], прежде всего к ним относят антихолинергические препараты (которые относятся к группе АТХ – N04 Противопаркинсонические препараты) такие как тригексифенидил, бипериден и амантадин, однако в этих же целях могут использоваться и препараты других групп (бензодиазепиновые транквилизаторы, бета-адреноблокаторы, антигистаминные средства, дофаминстимуляторы и др.).

Многие корректоры из группы противопаркинсонических препаратов широко применяющиеся в других странах, в настоящее время в России не зарегистрированы (например процициклидин, профенамин, бенактизин, орфенадрин и др.) [47].

Механизм действия противопаркинсонических препаратов заключается в центральном и периферическом холиноблокирующим действии (бипериден, тригексифенидил) и повышении внеклеточной концентрации дофамина, посредством как интенсификации его выработки, так и блокады обратного захвата допамина пресинаптическими нейронами (амантадин). Препараты других химических групп несмотря на основные различные механизмы действия всё же имеют общее (как прямое, так и опосредованное) воздействие как на дофаминопередачу, так и на холиноблокаду [47].

# Краткая история корректоров

Как противопаркинсонические препараты, корректоры широко стали использоваться в мировой клинической практике почти параллельно с антипсихотиками: тригексифенидил с 1951 года, бипериден с 1953, амантадин (как противопаркинсонический препарат) с 1973 года.

# Классификации корректоров

Существует несколько классификаций корректоров, которые представлены ниже.

Классификация по механизму действия (согласно АТХ) [1] (из зарегистрированных в настоящее время в России):

– N04AA третичные амины (N04A центральные холиноблокаторы) (Бипериден, Тригексифенидил).

– N04BB Производные адамантана (N04B Допаминергические препараты) (Аманатадин).

Необходимо также отметить важный фармакокинетический параметр корректоров – продолжительность действия (период полувыведения препарата и его активных метаболитов) [47] (название – период полувыведения, ч) *:

– Амантадин – 10—30 (в среднем 15).

– Бипериден – 1,5—38 (в среднем от 20 до 24).

– Тригексифенидил – 5—10.

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

Диапазон доз корректоров (разрешенный к применению в России в настоящее время) (название [минимальная стартовая доза, мг\сут – максимальная доза, мг\сут]) *:

– Амантадин [100—600].

– Бипериден [1—16].

– Тригексифенидил [1—16].

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

**Лекарственно-индуцированные ЭПС**

Развитие лекарственно-индуцированной экстрапирамидной симптоматики наблюдается вследствие блокады дофаминергической нейропередачи в нигростриальной системе [157, 158].

Механизм действия антихолинергических корректоров на экстрапирамидную симптоматику обусловлен, преимущественно блокадой центральных ацетилхолиновых рецепторов [159]. Поскольку дофамин замедляет высвобождение ацетилхолина в нигростиальном пути, применение большинства антипсихотиков, блокирующих дофаминовую передачу влечёт за собой увеличение высвобождения ацетилхолина в нигростиальном пути, что нарушает баланс ацетилхолина и дофамина и является причиной развития экстрапирамидных расстройств.

Развитие лкарственно-индуцированных ЭПС связано с блокадой дофаминовых рецепторов в нигростриальном пути головного мозга (и в меньшей степени в мезокортикальном и мезолимбическом) [160], собственно говоря главное отличение между первым и вторым поколением антипсихотиков (типичными и атипичными) проходит по вероятности вызывать указанные эффекты [118]. Антипсихотики второго и последующих поколений обладают избирательным действием на мезолимбический и мезокортикальный пути головного мозга и менее выраженным влиянием на нигростриальный, а также они обладают свойством блокады 5HT2-

рецепторов, которая вызывает компенсаторное повышение концентрации дофамина в нигростриальном пути и уменьшает выраженность ЭПС [161].

Часто лекарственно-индуцированные ЭПС могут ошибочно расцениваться как психотические проявления [162—166, 167].

Существует несколько классификаций лекарственно-индуцированыых ЭПС, которые представлены ниже.

Классификация по клиническим проявлениям [168]:

– гиперкинетические двигательные расстройства – часто повторяющиеся непроизвольные движения, нарушающие ход физиологических движений (дискинезия, тремор, актатизия и др.);

– гипокинетические двигательные расстройства Ослабление или отсутствие физиологических движений (акинезия, гипокинезия, брадикинезия, ригидность).

Классификация по времени возникновения:

– ранние (нейролептический (лекарственный) паркинсонизм, острая дистония (ранняя дискинезия), острая акатизия, злокачественный нейролептический синдром);

– поздние (поздний нейролептический (лекарственный) паркинсонизм [169, 170], поздняя (тардивная) дискинезия, поздняя акатизия [170—172]).

Для практического применения в настоящее время наиболее распространенной является клиническая классификация наиболее распространенных лекарственно-индуцированных ЭПС**:**

1) Ранние ЭПС:

– лекарственный (нейролептический) паркинсонизм (код по МКБ-10 – G21.1), сроки развития* – несколько недель (наиболее часто в течении первых 1—2 недель) [173], частота развития – 15—60% случаев [174], проявления: тремор (конечностей, головы, языка), мышечная ригидность с пластическим повышением мышечного тонуса и симптомом «зубчатого колеса» [174];

– острая дистония (ранняя дискинезия) (код по МКБ-10 – G24.0), сроки развития* – первая неделя (наиболее часто в течении первых 48 часов) [175], частота развития – 5—60% случаев [167, 176], проявления: неправильное положение головы и шеи по отношению к туловищу (ретроколлис, тортиколлис), спазмы жевательных мышц (тризм, зевание, гримасничанье), нарушение глотания (дисфагия), речи или дыхания (ларинго-фарингеальные спазмы, дисфония), смазанная и затрудненная речь, обусловленная гипертонусом или увеличением языка (дизартрия, макроглоссия), высовывание языка, спазмы глазодвигательных мышц (окулогирные кризы) [159, 173];

– острая акатизия (код по МКБ-10 – G25.8), сроки развития* – первый месяц терапии (4 недели) (наиболее часто в течении первой недели) [171, 172], частота развития – 3—50% [177], проявления: появление субъективных жалоб на беспокойство после назначения нейролептиков и суетливость, раскачивание, перетоптывание с ноги на ногу, постоянное хождение, чтобы облегчить беспокойство, невозможность сидеть или стоять спокойно в течение нескольких минут [178];

– злокачественный нейролептический синдром (код по МКБ-10 – G21.0), сроки развития* – от 1 до 30 суток (наиболее часто в течении первой недели) [179, 180], частота развития – 0,02—3,23% [180], проявления: мышечная ригидность и лихорадка, потливость, дисфагия, тремор, нарушение мочеиспускания, изменение сознания, мутизм, тахикардия, повышение или лабильность артериального давления, лейкоцитоз, повышение сывороточной КФК [179, 180];

2) поздние ЭПС:

– поздняя (тардивная) дискинезия (код по МКБ-10 – G24.0), сроки развития* – от 1 до 3-х месяцев и более (в среднем 3—4 года) [181] **, частота развития – 4—11% (у молодых), 26—60% (у пожилых) [182], проявления: непроизвольные движения языка, челюсти, туловища, конечностей, возникающие в связи с назначением нейролептиков: хореиформные движения, атетоидные движения, ритмические движения (стереотипии) [183].

* – от начала (или повышения дозы) лекарственной терапии или отмены (снижения дозы) корректоров;

** – наблюдается на протяжении не менее чем 4 недель на фоне нейролептической терапии или в течение 4 недель после отмены обычных и 8 нед после отмены антипсихотиков пролонгированного действия.

Значимым моментом является оценка факторов риска развития лекарственно-индуцированных ЭПС*:

1) Факторы риска ранних ЭПС:

– лекарственный (нейролептический) паркинсонизм (код по МКБ-10 – G21.1) – пожилой возраст, женский пол, семейный анамнез болезни Паркинсона, предшествующие моторные нарушения (дистонии, дискинезии), ранний возраст начала шизофрении, когнитивные нарушения, тяжелая деменция [184];

– острая дистония (ранняя дискинезия) (код по МКБ-10 – G24.0) – мужской пол, молодой возраст (до 30 лет), дистонические реакции в анамнезе, гипокальциемия, прием алкоголя [167, 185], эмоциональная травма, утомление, органическое повреждение головного мозга, гипокальциемия [186];

– острая акатизия (код по МКБ-10 – G25.8) – генетическая предрасположенность [187, 188]; наличие ЧМТ или других органических поражений ЦНС в анамнезе [189, 190]; наличие онкологического заболевания [191]; дефицит железа или магния, беременность (вероятно как одна из причин дефицита железа) [192]; пожилой и старческий или, напротив, детский и подростковый возраст [193]; дефицита цинка и/или железа (оба этих микроэлемента играют роль в обмене дофамина) [194, 195]; изначально высокий удельный вес негативной и/или аффективной симптоматики в структуре расстройства, неврологические и экстрапирамидные нарушения до лечения АП [193]; акатизия чаще возникает у женщин среднего возраста [160];

– злокачественный нейролептический синдром (код по МКБ-10 – G21.0) – мужской пол, средний возраст (пик заболеваемости приходится на возраст 25—50 лет) [196, 197]; генетическая предрасположенность, недавний эпизод кататонии [198]; сопутствующие соматические заболевания [199]; послеродовый период у женщин [200]; полипрагмазия [201]; обезвоживание [199]; недостаточное питание, интоксикация этанолом, аффективные расстройства и возбуждение [202—204];

2) Факторы риска поздних ЭПС:

– поздняя (тардивная) дискинезия (код по МКБ-10 – G24.0) – возраст старше 40 лет, женский пол, длительный прием высокопотентных типичных антипсихотиков, длительный прием холинолитических корректоров [205].

* – при всех ЭПС фактором риска является используемый антипсихотик и его характеристики (время полувыведения препарата, тип используемого антипсихотика (высокопотентные антипсихотики чаще вызывают ЗНС), быстрое повышение дозы препарата, масляные депоформы антипсихотика длительного действия, парентеральное введение), а также предыдущие эпизоды ЭПС в анамнезе.

# Тактика применения

С учетом официально зарегистрированных инструкций по применению лекарственных препаратов, в настоящее время в России применяется следующая тактика применения корректоров.

**1 шаг** – рассмотрение вопроса перевода пациента на лечение антипсихотиком с меньшей частотой развития лекарственно-индуцированных ЭПС (предпочтительны атипичные антипсихотики). Из антипсихотиков первого поколения в наименьшее степени вызывают риск развития лекарственно-индуцированных ЭПС – хлорпромазин, тиоридазин, из атипичных антипсихотиков – клозапин, оланзапин, кветиапин [206, 207].

**2 шаг** – назначение корректоров начиная со стартовой дозы и титруя до минимальной эффективной терапевтической дозы, до наступления клинического эффекта (исчезновение ЭПС), с последующим длительным приемом (при отсутствии побочных эффектов), в случае стойкой медикаментозной ремиссии по основному заболеванию, возможна попытка постепенного снижения дозировок и последующей отмены корректора (не ранее, чем через 3 месяца от начала приема корректоров) [167], однако наиболее предпочтительной тактикой является перевод пациента на прием лекарственных препаратов в меньшей степени вызывающих лекарственный-индуцированные ЭПС и не требующей назначения корректоров.

В случае терапии острых состояний (некоторые случаи острой дистонии и злокачественный нейролептический синдром) применяются корректоры для парентерального введения сразу со среднетерапевтических дозировок, с последующим переходом на прием таблетированных форм либо постепенно отменой, в зависимости от клинической ситуации (обычно коротким курсом до 2—3-х недель) [162].

При нейролептическом паркинсонизме и острой дистонии наиболее эффективные корректоры из группы противопаркинсонических препаратов (тригексифенидил, бипериден, амантадин), при акатизии они показаны в меньшей степени (только в случаях, когда наряду с акатизией имеются симптомы нейролептического паркинсонизма), при поздней дискинезии применение корректоров из группы противопаркинсонических препаратов противопоказано [141, 208, 209].

Нужно принимать во внимание, что к таким препаратам как тригексифенидил возможно развитие зависимости [210].

Некоторые корректоры (в частности амантадин), за счёт своего механизма действия могут вызывать усугубление психотической симптоматики, а также ослабления антипсихотического эффекта применяемых антипсихотиков, хотя описаны случаи, когда пациенты с резистентными психозами выходили в ремиссию именно после добавления дофаминергических препаратов (амантадин) [211].

Необходимо отдельно остановиться на инъекционных лекарственных формах корректоров, а именно: бипериден (раствор для внутривенного и внутримышечного введения) и амантадин (раствор для инфузий), которые применяются в терапии острых состояний (некоторые случаи острой дистонии и злокачественный нейролептического синдром).

В настоящее время в России (по некоторым оценкам) [7—9] из группы корректоров наиболее популярным в клинической практике является бипериден, затем (с небольшим отрывом): тригексифенидил и амантадин.

# Лечебные и побочные эффекты корректоров лекарственно-индуцированных ЭПС

Грубо обобщая можно сказать, что корректоры (из группы противопаркинсонических препаратов), по механизму действия являются антиподами антипсихотических препаратов, соответственно механизм действия корректоров обусловлен, в первую очередь, преимущественно влиянием на активацию дофаминовых (в первую очередь D2-типа) рецепторов в дофаминэргических путях (главным образом в нигростриальном пути) и влиянием на другие рецепторы (5-НТ2А рецепторы, α-адренорецепторы, м-холинорецепторы, Н1-гистаминорецепторы и др.) в ЦНС и на периферии.

Как и во всех остальных случаях, обратной стороной лечебных эффектов и механизма действия препарата, становятся побочные эффекты и осложнения терапии, наиболее частые из которых – риски развития лекарственной зависимости, когнитивных нарушений, уменьшение антипсихотического эффекта (т. н. «пропсихотический эффект»), риск развития поздней дискинезии (при длительном приеме) [184].

Необходимо помнить, что острые (ранние) лекарственно-индуцированные ЭПС иногда могут возникать в связи с отменой корректора или переключением с перорального пути введения нейролептика на парентеральный, антипсихотические препараты-депо, вводимые внутримышечно, значительно чаще вызывают данные осложнения, чем пероральные средства. У молодых пациентов ЭПС могут развиться даже после однократного приёма антипсихотического препарата.

Помимо антипсихотических препаратов, лекарственно-индуцированные ЭПС также может вызывать метоклопромид, а также (в гораздо меньшей степени) – некоторые другие психотропные препараты (некоторые антидепрессанты, противосудорожные средства, препараты лития и др.) [212].

Помимо противопаркинсонических препаратов, с целью коррекции лекарственно-индуцированных ЭПС применяются некоторые препараты других групп, в частности

бензодиазепиновые транквилизаторы, бета-адреноблокаторы, антигистаминные препараты, дофаминомиметики и другие (клозапин, буспирон, витамин Е, клонидин), хотя в настоящее время данные показания официально не зарегистрированы в инструкции к препаратам, кроме противопаркинсонических, а частично прописаны в национальных клинических рекомендациях [207] и аналогичных зарубежных протоколах, а также в публикациях результатов научных исследований [212].

За рубежом для коррекции различных лекарственно-индуцированных ЭПС также используют бензотропин, прициклидин, дантролен, орфенадрин (которые в настоящее время в России не зарегистрированы) [212].

При медикаментозной терапии лекарственно-индуцированных ЭПС возможна комбинация корректоров разных фармакологических групп, например бензодиазепиновые транквилизаторы и бета-блокаторы (при акатизии) и т. д.

Главный момент о котором нужно помнить, что при проведении антипсихотической терапии нужно стремиться к предупреждению и профилактике развития лекарственно-индуцированных ЭПС, принимая во внимание факторы риска, чем их в последующем лечить [205].

При лечении и оценке риска развития лекарственно-индуцированных ЭПС важно обратить внимание на дефицит железа, цинка и магния [172, 193—195].

Методы лечения, применяемые препараты и рекомендуемые дозировка для лечения наиболее распространенных в клинической практике лекарственно-индуцированных ЭПС*:

– лекарственный (нейролептический) паркинсонизм – бипериден 2—4мг (перорально) до 3-х р\сут, или 2—6мг (в\м, в\в) до 3-х р\сут [207, 212]; тригексифенидил 2—4мг (перо-

рально) до 3-х р\сут [207, 212]; амантадин 100—200мг до 2-х р\сут (перорально, в\в) [212]; дифенилгидрамин 25мг до 4-х р\сут (перорально или в\м, в\в) [207, 212];

– острая дистония (ранняя дискинезия) – бипериден 2—4мг (перорально) до 3-х р\сут, или 2—6мг (в\м, в\в) до 3-х р\сут, предпочтительно парентеральное введение [207, 212]; амантадин 100—200мг до 2-х р\сут (перорально, в\в), предпочтительно парентеральное введение, при парентеральном введении до 5 дней, затем переход на пероральный прием при необходимости [184, 212]; дифенилгидрамин 25мг до 4-х р\сут (перорально или в\м, в\в), предпочтительно парентеральное введение [157, 207, 212, 214]; диазепам (до 5—10мг в\м или в\в или до 15—30мг\сут в таблетированной форме) [184, 212];

– акатизия – пропранолол 20—40мг до 3-х р\сут, некоторые другие бета-блокаторы в эквивалентных дозировках (метопролол 50мг 2 р\сут, атенолол 50мг 1р\сут) [184, 207, 212, 215, 216]; бензодиазепиновые транквилизаторы в малых и среднетерапевтических дозировках до 2-х р\сут [184, 212]; клонидин 0,1мг до 3-х р\сут [212]; бипериден, тригексифенидил, амантадин в малых и среднетерапевтических дозировках (перорально), назначение противопаркинсонических корректоров при акатизии менее предпочтительно и оправдано лишь в случаях, когда наряду с акатизией имеются симптомы нейролептического паркинсонизма, поскольку в иной ситуации они усугубляют акатизию [141, 184, 207, 208, 209, 212];

– злокачественный нейролептический синдром – отмена антипсихотического препарата [207]; симптоматическая (детоксикационная, антипиретическая, инфузионная и гомеостатическая терапия) [207]; бромокриптин по 2,5—5мг до 2—3 р\сут [207, 212, 217—221]; амантадин по 200—400 мг\сут в несколько приемов [212]; леводопа по 50—100мг\сут в\в в виде непрерывной инфузии [212]; карбидопа [212]; бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам по 20—40мг\сут в\м, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин по 4—5мг\сут в\м в 2—3 приема), затем переходят на прием внутрь (особенно показаны при наличии в клинике исходного расстройства кататонических симптомов и возбуждении) [184, 212, 213, 217, 222]; плазмаферез и гемосорбция [212]; ЭСТ (не менее 3-х сеансов, особенно при аментивном состоянии, оглушении сопоре и коме [207], [212]; не рекомендуется использование нейролептиков для купирования кататонии при ЗНС и использование антипаркинсонических корректоров (тригексифенидила и биперидена) [207];

– поздняя (тардивная) дискинезия – перевод на АВП с удовлетворительным профилем неврологической переносимости (клозапин, кветиапин) [207, 212]; буспирон по 20—40мг до 4-х р\сут [212]; витамин Е по 1200—1600МЕ\сут (в 2—3 приема), до 3-х месяцев [184, 212]; при поздней дискинезии применение антипаркинсонических корректоров (кроме амантадина) противопоказано [141, 184, 205, 208, 209].

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

Препараты т. н. «третьей линии» (лекарственные препараты применяемые не в первую и не во вторую очередь, с уровнем доказательности не выше III), но клинически доказанными эффективностью и безопасностью) в лечении лекарственно-индуцированных ЭПС*:

– лекарственный (нейролептический) паркинсонизм – витамин В6 [184];

– острая дистония (ранняя дискинезия) – витамин В6 [184], баклофен, тетрабеназин, леветирацетам, прегабалин, тиагабин и зонисамид [162];

– акатизия – пирацетам (800—1600 мг/сут) [167, 230, 233], амитриптилин (25—100 мг/сут), кодеин, ритансерин, миансерин, ципрогептадин, никотин (пластырь) [167, 266], низкие дозы трициклических антидепрессантов [172], прегабалин [225], габапентин, [226], вальпроаты [227], баклофен [228], карбамазепин [229], миртазапин, миансерин, тразодон, ципрогеп-

тадин, ритансерин [231], гидроксизин [232], алимемазин, прометазин [233], витамин B6 [234], витамины Е и С [235], омега-3 жирные кислоты [235], тизанидин [236], N-ацетилцистеин (АЦЦ) [237], мемантин [238];

– злокачественный нейролептический синдром – дексаметазон до 20мг или метилпреднизолон до 250 мг [224];

– поздняя (тардивная) дискинезия – сульпирид или тиаприд, клоназепам 0,5—8 мг/сут, баклофен 30—100 мг/сут, вальпроат натрия 600—1200 мг/сут, габапентин 900—2400 мг/сут, прегабалин 150 мг/сут [167].

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торговое наименование препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

Из всех существующих корректоров лекарственно-индуцированных ЭПС из группы противопаркинсонических препаратов (по данным Государственного реестра лекарственных средств) [47] зарегистрировано 3 наименования, не считая препаратов «второй» и «третьей» линии, которые по классификации являются препаратами из других групп, например бензодиазепины, бетта-блокаторы и др.

Зарегистрированные в России в настоящее время корректоры, с учетом торговых наименований представлены ниже (за исключением торговых наименований формы «МНН», «МНН-фирма-производитель» или «МНН-лекарственная форма») [7, 47]:

– Амантадин (Мидантан, ПК-Мерц).

– Бипериден (Мендилекс, Безак, Акинетон).

– Тригексифенидил (Паркопан, Циклодол).

Помимо химической структуры, длительности (период полувыведения) действия, важными параметрами для клинической практики являются цена и доступность препарата (законодательное регулирование льготного лекарственного обеспечения, политика аптечных сетей), но они в значительной степени подвержены изменениям (изменение цен, законодательная практика национальной системы здравоохранения), окончательное же решение о назначении того или иного препарата принимает лечащий врач с учетом показаний, противопоказаний, клинического профиля препарата, его фармакодинамики, фармакокинетики, индивидуальных особенностей пациента и вышеуказанных параметров.

Важными аспектами применения корректоров, является возраст с которого они разрешены к применению, влияние на управление транспортными средствами и деятельность требующую повышенной концентрации внимания, а также применение при беременности и лактации (согласно официальным инструкциям к лекарственным средствам) [7, 47], и указанные аспекты (согласно инструкциям по применению) [7, 47] несколько отличаются у различных корректоров, они представлены ниже*:

1) N04AA Третичные амины:

– N04AA01 Тригексифенидил (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

– N04AA02 Бипериден (разрешен с 3 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания противопоказано, применение при беременности возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, применение при лактации противопоказано).

2) N04BB Производные адамантана:

– N04BB01 Амантадин (разрешен с 18 лет, применение при управлении ТС и деятельности требующей повышенной концентрации внимания с осторожностью, применение при беременности противопоказано, применение при лактации противопоказано).

* – данные могут значительно отличаться (в зависимости от производителя – торгового наименования препарата, формы выпуска, дозировки, согласно официально зарегистрированной в России инструкции к препарату на момент написания книги), необходимо уточнение информации в каждом конкретном случае согласно инструкции.

# Заключение

Корректоры – группа препаратов, основной целью назначения которой является не терапия основного заболевания, а коррекция побочных эффектов, возникающих в результате лечения основного заболевания. Хотя в современной практике и следует избегать ситуаций, когда необходимо назначение корректоров, но всё-же в полной мере без них обойтись пока невозможно, поскольку они в значительной степени влияют на такие параметры психофармакотерапии, как качество жизни, переносимость и приверженность пациентов к терапии. Корректоры имеют богатую историю применения во всем мире (в том числе в России), достаточно изучены и являются, в значительной части случаев, необходимой, хотя, возможно и несколько недооцененной группой препаратов-спутников рациональной психофармакотерапии психотических расстройств на различных этапах.

# Список используемой литературы

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Electronic resource]. URL: http://www.whocc.no (access date: 05.06.2019).

2. WordNet Search – 3.0 [Electronic resource]. URL: http://wordnet.princeton.edu (access date: 05.06.2019).

3. Оксфордский толковый словарь по психологии. Под ред. А. Ребера. Пер. с англ. Е.Ю.Чеботарева. М.: Вече, АСТ, 2003. / Oksfordskii tolkovyi slovar' po psikhologii. Pod red. A.Rebera. Per. s angl. E.Iu.Chebotareva. M.: Veche, AST, 2003. [in Russian]

4. Finkel RF, Clark MA, Cubeddu LX. Pharmacology. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

5. Goldberg R. Drugs Across the Spectrum. Cengage Learning, 2009; p. 195.

6. Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. Pharmacolog Rev 1998; 50 (2): 291—313.

7. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. http://www.rlsnet.ru (Дата обращения: 11.06.2019). / Registr lekarstvennykh sredstv Rossii [Elektronnyi resurs]. http://www.rlsnet.ru (Data obrashcheniia: 11.06.2019). [in Russian]

8. Рациональный выбор лекарств на основе индекса информационного спроса [Электронный ресурс]. Газета РЛС. 2008; 3. http://www.rlsnet.ru/news_295.htm (Дата обращения: 05.06.2019). / Ratsional'nyi vybor lekarstv na osnove indeksa informatsionnogo sprosa [Elektronnyi resurs]. Gazeta RLS. 2008; 3. http://www.rlsnet.ru/news_295.htm (Data obrashcheniia: 05.06.2019). [in Russian]

9. Вышковский Г. Л. Методология оптимального выбора фаз маркетингового воздействия при медиапланировании. Реклама. Теория и практика. 2007; 2 (20). / Vyshkovskii G.L. Metodologiia optimal'nogo vybora faz marketingovogo vozdeistviia primediaplanirovanii. Reklama. Teoriia i praktika. 2007; 2 (20). [in Russian]

10. Fischer E, von Mering J. Ueber eine neue Klasse von Schlafmitteln. Therapie der Gegenwart 1903; 44: 97—101.

11. Shorter E. Benzodiazepines. A Historical Dictionary of Psychiatry. Oxford University Press, 2005; p. 41—2.

12. Calcaterra NE, Barrow JC. Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium). ACS Chemical Neuroscience 2014; 5 (4): 253—60.

13. Galanter M, Kleber HD. The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment. 4th ed. USA: American Psychiatric Publishing Inc, 2008; p. 217.

14. King MB. Is there still a role for benzodiazepines in general practice? Brit J General Practice 1992; 42 (358): 202—5.

15. Jufe GS. New hypnotics: perspectives from sleep physiology. Vertex 2007; 18 (74): 294—9.

16. Hydroxyzine Hydrochloride Monograph for Professionals [Electronic resource]. Drugs.com. American Society of Health-System Pharmacists Monographs. URL: http://www.drugs.com/monograph/hydroxyzine-hydrochloride.html (access date: 05.06.2019).

17. Shorter E. Before Prozac: The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry. NY: Oxford University Press, 2008.

18. U.S. Patent 3.725.404 (Apr. 3, 1973) [Electronic resource]. URL: http://patents.google.com/patent/US3725404 (access date: 05.06.2019).

19. Buspirone Hydrochloride Monograph for Professionals. Drugs.com American Society of Health-System Pharmacists Monographs [Electronic resource]. URL: http://www.drugs.com/monograph/buspironehydrochloride.html (access date: 05.06.2019).

20. Wilson TK, Tripp J. Buspirone. StatPearls 2018 [Electronic resource]. URL: http://www.statpearls.com (Access date: 05.06.2019).

21. Howland RH. Buspirone: Back to the Future. J Psychiatric Mental Health Nursing Serv 2015; 53 (11): 21—4.

22. Benzodiazepine dependency and withdrawal. Frequently Asked Questions (FAQ) file. [Electronic resource]. URL: http://www.benzo.org.uk/FAQ1.1.htm (access date: 05.06.2019).

23. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Изд. 15-е. М.: Новая Волна, 2005; с. 72—86. / Mashkovskii M.D. Lekarstvennye sredstva. Izd. 15-e. M.: Novaia Volna, 2005; s. 72—86. [in Russian]

24. Ладыженский М. Я., Городничев А. В., Костюкова Е. Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? Современная терапия психических расстройств. 2014; 2: 20—2. / Ladyzhenskii M. Ia., Gorodnichev A.V., Kostiukova E.G. Benzodiazepinovye anksiolitiki: vostrebovany li oni segodnia? Sovremennaia terapiia psikhicheskikh rasstroistv. 2014; 2: 20—2. [in Russian]

25. Benzodiazepines. Information for GPs. Alcohol and Drug Information Service (ADIS). Department for Health and Ageing, Government of South Australia. August 2014. DASSA: 00479.

26. Free US. Outpatient Drug Usage Statistics [Electronic resource]. ClinCalc DrugStats Database. URL: http://clincalc.com/DrugStats/ (access date: 05.06.2019).

27. Holmgren P, Jones AW, Forensic S. Coexistence and concentrations of ethanol anddiazepam in postmortem blood specimens: risk for enhanced toxicity? J Forensic Sci 2003; 48 (6): 1416—142.

28. WHO Programme on Substance Abuse [Electronic resource]. Rational use of benzodiazepines. World Health Organization, 1996. URL: http://apps.who.int/iris/handle/10665/65947 (access date: 05.06.2019).

29. Приказ Минздрава СССР от 18 сентября 1978 г. №868 «О разрешении к медицинскому применению новых лекарственных средств» [Электронный ресурс]. http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_11071. htm (Дата обращения: 05.06.2019). / Prikaz Minzdrava SSSR ot 18 sentiabria 1978 g. №868 «O razresheniik meditsinskomu primeneniiu novykh lekarstvennykh sredstv» [Elektronnyi resurs]. http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_11071.htm (Data obrashcheniia: 05.06.2019). [in Russian]

30. Инструкция по медицинскому применению препарата Афобазол [Электронный ресурс]. http://otcpharm.ru/docs/afobazol/afobazol_instrukciya.pdf (Дата обращения: 05.06.2019). /Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Afobazol [Elektronnyi resurs]. http://otcpharm.ru/docs/afobazol/afobazol_instrukciya.pdf (Data obrashcheniia: 05.06.2019). [in Russian]

31. Дробижев М. Ю., Овчинников А. А. Зачем нужна современная классификация антипсихотиков? Рус. мед. Журн. 2012; 20 (29): 1449—57. / Drobizhev M. Iu., Ovchinnikov A.A. Zachem nuzhna sovremennaia klassifikatsiia antipsikhotikov? Rus. med. zhurn. 2012; 20 (29): 1449—57. [in Russian]

32. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. J Clin Psychiatry 2005; 66 (Suppl. 2): 28—33. 2013. URL: http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2005/v66s02/v66s0205.aspx?sclick=1

33. Cardinali D, Monti J. Chronopharmacology and its implication to the pharmacology of sleep. In: Clinical pharmacology of sleep. Eds. S.Pandi-Perumal, J.Monti. Basel: BirkhKuser, 2006; p. 211—3.

34. How Much Sleep Do We Really Need? [Electronic resource]. National Sleep Foundation. URL: http://www.sleepfoundation.org/excessivesleepiness/support/how-much-sleep-do-we-really-need (access date: 11.06.2019).

35. Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC et al. A fixed dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. J Clin Psychopharmacology 1992; 12: 96—103.

36. Noyes R, Burrows G.D, Reich JH et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. J Clin Psychiatry 1996; 57: 349—55.

37. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. А.Г.Чучалина, Ю.Б.Белоусова, С.П.Голицина и др. Выпуск XIV. М.: Человек и лекарство, 2013. / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniiu lekarstvennykh sredstv (formuliarnaia sistema). Pod red. A.G.Chuchalina, Iu.B.Belousova, S.P.Golitsina i dr. Vypusk XIV. M.: Chelovek i lekarstvo, 2013. [in Russian]

38. Benzodiazepine Equivalency Table [Electronic resource]. Revised April 2007. URL: http://benzo.org.uk/bzequiv.htm (access date: 11.06.2019).

39. Ashton H. Drug newsletter. Northern Regional Health Authority. Newcastle upon Tyne: Wolfson Unit of Clinical Pharmacology Royal Victoria Infirmary [Electronic resource] 1985 (Access date: 15.07.2019). URL: http://benzo.org.uk/drcha.htm

40. Медведев В. Э., Троснова А. П., Добровольский А. В. Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: применение афобазола. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2007; 107 (7): 25—9. / Medvedev V.E., Trosnova A.P., Dobrovol'skii A.V. Psikhofarmakoterapiia trevozhnykh rasstroistv u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami: primenenie afobazola. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2007; 107 (7): 25—9. [in Russian]

41. Незнамов Г. Г., Сиуньяков С. А., Чумаков Д. В. и др. Результаты клинического исследования селективного анксиолитика афобазола. Эксперим. и клиническая фармакология. 2001; 64 (2): 15—9. / Neznamov G.G., Siun'iakov S.A., Chumakov D.V. i dr. Rezul'taty klinicheskogo issledovaniia selektivnogo anksiolitika afobazola. Eksperim. i klinicheskaia farmakologiia. 2001; 64 (2): 15—9. [in Russian]

42. Городничев А. В. Современные тенденции в терапии тревож ных расстройств: от научных данных к клиническим реко мендациям. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической прак тике. Под ред. С.Н.Мосолова. М.: Социально-политическая мысль, 2012; с. 643—68. / Gorodnichev A.V. Sovremennye tendentsii v terapii trevozhnykh rasstroistv: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiiam. Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naia meditsina – klinicheskoi praktike. Pod red. S.N.Mosolova. M.: Sotsial'no-politicheskaia mysl', 2012; s. 643—68. [in Russian]

43. Акарачкова Е. С., Шварков С. Б., Мамий В. И. Афобазол в терапии вегетативных проявлений тревоги и дезадаптации у больных неврологической и общесоматической практики. РМЖ. 2007; 15 (2): 100—6. / Akarachkova E.S., Shvarkov S.B., Mamii V.I. Afobazol v terapii vegetativnykh proiavlenii trevogi i dezadaptatsiiu bol'nykh nevrologicheskoi i obshchesomaticheskoi praktiki. RMZh. 2007; 15 (2): 100—6. [in Russian]

44. Fern á ndez-San-Mart í n MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L et al. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Sleep Med 2010; 11 (6): 505—11.

45. Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. Sleep Med Rev 2007; 11 (3): 209—30.

46. WHO Model List of Essential Medicines 18th list. April 2013 (Final Amendments – October 2013) [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf (access date: 11.06.2019).

47. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] (Дата обращения: 15.07.2019). URL: http://grls.rosminzdrav.ru / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv [Elektronnyi resurs] (Data obrashcheniia: 15.07.2019). URL: http://grls.rosminzdrav.ru [in Russian]

48. Weissman MM. Treatment of Depression: Bridging the 21st Century. American Psychiatric Press. Washington, DC, 2001.

49. Lacasse JR, Leo J. Serotonin and Depression: A Disconnect between the Advertisements and the Scientific Literature. PLoS Med 2005; 2 (12).

50. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2008; 69: 4—7.

51. Macher J-P, Crocq M-A. Treatment goals: response and nonresponse. Dialogues Clin Neurosci 2004; 6 (1): 83—91.

52. Duman EN, Kesim M, Kadioglu M et al. Possible Involvement of Opioidergic and Serotonergic Mechanisms in Antinociceptive Effect of Paroxetine in Acute Pain. J Pharmaceutical Sci 2004; 94 (2): 161—5.

53. Schreiber S, Bleich A, Pick CG. Venlafaxine and mirtazapine. J Mol Neurosci 2002; 18 (1—2): 143—9.

54. Schwarz MJ, Ackenheil M. The role of substance P in depression. Dialogues Clin Neurosci 2002; 4 (1): 21—9.

55. Weber MM, Emrich HM. Current and Historical Concepts of Opiate Treatment in Psychiatric Disorders. Int Clin Psychopharmacol 1988; 3 (3): 255—66.

56. Heal DJ, Smith SL, Gosden J et al. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. J Clin Psychopharmacol 2013; 27 (6): 479—96.

57. Walker BC, Walker SR. Trends and Changes in Drug Research and Development. Lancaster: Kluwer Academic Publishers, 1988.

58. Watanabe T, Wada H. Histaminergic Neurons. Boca Raton, US, CRC Press, 1991.

59. Jennings L. Antidepressants. In: Grossberg G, Kinsella L (eds). Clinical Psychopharmacology for Neurologists. Cham, Springer, 2018; p. 45—71.

60. Кукес В. Г. Клиническая фармакология. Изд. 3-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. / Kukes V.G. Klinicheskaia farmakologiia. Izd. 3-e. M.: GEOTAR-Media, 2006. [in Russian].

61. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств: Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных. Под ред. Т. Багай, Х. Грунце, Н. Сарториус. Перевод на русский язык подготовлен в Московском НИИ психиатрии Росздрава. Под ред. В. Н. Краснова. М., 2008. / Terapiia antidepressantamii drugie metody lecheniia depressivnykh rasstroistv: Doklad Rabochei gruppy CINP na osnove obzora dokazatel'nykh dannykh. Pod red. T. Bagai, Kh. Gruntse, N. Sartorius. Perevod na russkii iazyk podgotovlen v Moskovskom NII psikhiatrii Roszdrava. Pod red. V.N. Krasnova. M., 2008. [in Russian].

62. Sharma T, Guski LS, Freund N et al. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. BMJ 2016; 352: i65.

63. Lenzer J. Antidepressants double suicidality in children, says FDA. BMJ 2006; 332: 626.

64. Stone M, Laughren T, Jones ML et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: Analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. BMJ 2009; 339: b2880.

65. Olfson M, Marcus SC, Shaffer D. Antidepressant Drug Therapy and Suicide in Severely Depressed Children and Adults: A case-control study. Arch Gen Psychiatry 2006; 63 (8).

66. Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. Antidepressant Discontinuation and Risk of Suicide Attempt. J Clin Psychiatry 2009; 70 (8): 1069—77.

67. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviors. JAMA 2004; 292 (3): 338—43.

68. Nauman A. Adverse Effects of Anti-depressants. Ornate Health 2013 [Electronic resource] (Access date: 15.07.2019). URL: http://ornatehealth.com/adverse-effects-of-anti-depressants/

69. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical Response and Risk for Reported Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Pediatric Antidepressant Treatment: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA 2007; 297 (15): 1683—96.

70. Beasley CM Jr, Ball SG, Nilsson ME et al. Fluoxetine and Adult Suicidality Revisited. J Clin Psychopharmacol 2007; 27 (6): 682—6.

71. Gibbons RD, Brown CH, Hur K et al. Suicidal Thoughts and Behavior with Antidepressant Treatment: Reanalysis of the Randomized PlaceboControlled Studies of Fluoxetine and Venlafaxine. Arch Gen Psychiatry 2012; 69 (6): 580—7.

72. Warner CH, Bobo W, Warner C et al. Antidepressant discontinuation syndrome. Am Fam Physician 2006; 74 (3): 449—56.

73. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. Ther Adv Psychopharmacol 2015; 5 (6): 357—68.

74. Fornaro M, Anastasia A, Novello S et al. The emergence of loss of efficacy during antidepressant drug treatment for major depressive disorder: An integrative review of evidence, mechanisms, and clinical implications. Pharmacological Research 2019;139: 494—502.

75. Pringle A, McCabe C, Cowen PJ et al. Antidepressant treatment and emotional processing: can we dissociate the roles of serotonin and noradrenaline? J Psychopharmacol 2013; 27 (8): 719—31.

76. Sansone RA, Sansone LA. SSRI – Induced Indifference. Psychiatry (Edgmont) 2010; 7 (10): 14—8.

77. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M et al. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2008; 69 (10): 1589—1601.

78. Александров А. А. Биполярное аффективное расстройство: диагностика, клиника, течение, бремя болезни. Медицинские новости. 2007; 12. / Aleksandrov A.A. Bipoliarnoe affektivnoe rasstroistvo: diagnostika, klinika, techenie, bremia bolezni. Meditsinskie novosti. 2007; 12. [in Russian]

79. Amit BH, Weizman A. Antidepressant Treatment for Acute Bipolar Depression: An Update. Depress Res Treat 2012; 2012; 684725.

80. Montejo AL, Montejo L, Baldwin DS. The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management. World Psychiatry 2018; 17 (1): 3—11.

81. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. J Clin Psychopharmacol 2009; 29 (3): 259—66.

82. Ozmenler NK, Karlidere T, Bozkurt A et al. Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors. Hum Psychopharmacol 2008; 23 (4): 321—6.

83. Melton ST. How Is Antidepressant-Associated Sexual Dysfunction Managed? Medscape Pharmacists. August 31, 2012 [Electronic resource]. (Access date: 15.07.2019). URL: http://www.medscape.com/ viewarticle/769813

84. Федорова О. А. Биполярное аффективное расстройство: диагностика, клиника, течение, бремя болезни. Украинский медицинский журнал. 2013. [Электронный ресурс] (Дата обращения: 15.07.2019). URL: http://www.umj.com.ua/article/67974/ sindrom-inicialnoj-trevogi-prakticheskie-rekomendacii / Fedorova O.A. Bipoliarnoe affektivnoe rasstroistvo: diagnostika, klinika, techenie, bremia bolezni. Ukrainskii meditsinskii zhurnal. 2013. [Elektronnyi resurs] (Data obrashcheniia: 15.07.2019). URL: http://www.umj.com.ua/article/67974/sindrom-inicialnoj-trevogiprakticheskie-rekomendacii [in Russian]

85. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб., Медицинское информационное агентство, 1995. / Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov. SPb., Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995. [in Russian]

86. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. РМЖ. 2005; 13 (12): 852—57. / Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov. RMZh. 2005; 13 (12): 852—57. [in Russian]

87. Смулевич А. Б. Антидепрессанты в общемедицинской практике. Consilium Medicum. 2002; 4 (5). / Smulevich A.B. Antidepressants in General medical practice. Consilium Medicum. 2002; 4 (5). [in Russian]

88. Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Dose-Response Relationship of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depressive Disorder. Am J Psychiatry 2016; 173 (2): 174—83.

89. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. J Affect Disord 2015; 180: 179—84.

90. Ali IM. Long-term treatment with antidepressants in primary care: Are sub-therapeutic doses still being used? Psychiatric Bulletin 1998; 22 (1): 15—9.

91. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2010.

92. Massot O, Rousselle JC, Fillion MP et al. 5-HT1B Receptors: A Novel Target for Lithium: Possible Involvement in Mood Disorders. Neuropsychopharmacology. 1999 Oct; 21 (4): 530—41.

93. Scheuch K, Höltje M, Budde H et al. Lithium modulates tryptophan hydroxylase 2 gene expression and serotonin release in primary cultures of serotonergic raphe neurons. Brain research. 2010 Jan 11; 1307: 14—21.

94. Malhi GS, Tanious M, Das P et al. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. CNS Drugs. 2013 Feb; 27 (2): 135—53.

95. Brunello N, Tascedda F. Cellular mechanisms and second messengers: Relevance to the psychopharmacology of bipolar disorders. The International Journal of Neuropsychopharmacology. 2003 Jun; 6 (2): 181—9.

96. Malhi GS, Masson M, Bellivier F. The Science and Practice of Lithium Therapy. Switzerland: Springer International Publishing. 2017. P. 61.

97. Granger P, Biton B, Faure C et al. Modulation of the gamma-aminobutyric acid type A receptor by the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin. Molecular Pharmacology. 1995 Jun; 47 (6): 1189—96.

98. Dailey JW, Reith ME, Steidley KR et al. Carbamazepine-induced release of serotonin from rat hippocampus in vitro. Epilepsia. 1998 Oct; 39 (10): 1054—63.

99. Dailey JW, Reith ME, Yan QS et al. Carbamazepine increases extracellular serotonin concentration: lack of antagonism by tetrodotoxin or zero Ca2+. European Journal of Pharmacology. 1997 Jun 11; 328 (2—3): 153—62.

100. Kawata Y, Okada M, Murakami T et al. Pharmacological discrimination between effects of carbamazepine on hippocampal basal, Ca (2+) – and K (+) -evoked serotonin release. British Journal of Pharmacology. 2001 Jun; 133 (4): 557—67.

101. Kay HY, Greene DL, Kang S et al. M-current preservation contributes to anticonvulsant effects of valproic acid. The Journal of Clinical Investigation. 2015 Oct 1; 125 (10): 3904—14.

102. Chang P, Walker MC, Williams RS. Seizure-induced reduction in PIP3 levels contributes to seizure-activity and is rescued by valproic acid. Neurobiology of Disease. 2014 Feb; 62: 296—306.

103. Kostrouchova M, Kostrouch Z, Kostrouchova M. Valproic acid, a molecular lead to multiple regulatory pathways. Folia Biologica. 2007; 53 (2): 37—49.

104. Chiu CT, Wang Z, Hunsberger JG et al. Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. Pharmacological Reviews. 2013 Jan 8; 65 (1): 105—42.

105. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psyhotic excitement. The medical Journal of Australia. 1949; 10: 349.

106. Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D. Lithium treatment for bipolar disorder. Bulletin of the World Health Organization. 2000; 78 (4): 515—7.

107. Okuma T, Kishimoto A. A history of investigation on the mood stabilizing effect of carbamazepine in Japan. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 1998 Feb; 52 (1): 3—12.

108. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. CNS Drugs. 2002; 16 (10): 695—714.

109. Shorvon SD, Perucca E, Engel J. The Treatment of Epilepsy. 4th ed. John Wiley & Sons, Incorporated, 2015.

110. Raskin S, Teitelbaum A, Zislin J et al. Adjunctive lamotrigine as a possible mania inducer in bipolar patients. American Journal of Psychiatry. 2006 Jan; 163 (1): 159—60.

111. López-Muñoz F, Shen WW, D'Ocon P et al. A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. International Journal of Molecular Sciences. 2018 Jul 23; 19 (7): 15.

112. Bowden CL. Atypical antipsychotic augmentation of mood stabilizer therapy in bipolar disorder. The Journal of Clinical Psychiatry. 2005; 66 Suppl 3: 12—19.

113. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ et al. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. Journal of Affective Disorders. 2001 Dec; 67 (1—3): 241—55.

114. Kahn DA, Sachs GS, Printz DJ et al. Medication treatment of bipolar disorder 2000: a summary of the expert consensus guidelines. Journal of Psychiatric Practice. 2000 Jul; 6 (4): 197—211.

115. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. Journal of Thyroid Research. 2011; 306367:13.

116. King C, Voruganti LN. What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. Journal of Psychiatry & Neuroscience. 2002; May. 27 (3): 168—75.

117. Мосолов С. Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. Неврология. Психиатрия. 2004; 10. / Mosolov S.N. Sovremennaya antipsixoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii. Nevrologiya. Psixiatriya. 2004; 10. [in Russian].

118. A Roadmap to Key Pharmacologic Principles in Using Antipsychotics. The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry. 2007; 9 (6): 444—54.

119. Гиляровский В. А. Психиатрия. 2 изд. Москва-Ленинград, БИОМЕДГИЗ, 1935 / Gilyarovskij V.A. Psixiatriya. 2 izd. Moskva-Leningrad, BIOMEDGIZ, 1935. [in Russian].

120. Jones K. Insulin coma therapy in schizophrenia. J Roy Soc Med. 2000; Mar. 93 (3): 147—149.

121. Cerletti, U. Electroshock therapy. In AM Sackler et al. (eds). The Great Physiodynamic Therapies in Psychiatry: an historical appraisal. New York: Hoeber-Harper, 1956. 91—120.

122. Levinson H. The strange and curious history of lobotomy. BBC News. [Electronic resource]. 8 November 2011. URL: http://www.bbc.com/news/magazine-15629160 (access date: 02.04.2020).

123. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, et al. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. Annals of Clinical Psychiatry. 2005; Jul-Sep. 17 (3): 113—35.

124. Healy D. Explorations in a new world. The creation of psychopharmacology. Harvard University Press. 2004; 77.

125. Granger B, Albu S. The haloperidol story. Ann Clin Psychiatry. 2005; 17 (3): 137—140.

126. Riederer P, Laux G, Pöldinger W. Neuro-Psychopharmaka: Ein Therapie Handbuch Band 1: Allgemeine Grundlagen der Pharmakopsychiatrie. Springer-Verlag Wien GmbH: 1992; 63.

127. Walter S. Drug discovery: a history. New York: Wiley. 2005; 410.

128. Andrew W. Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia. Elsevier. 2013; 1102.

129. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry (12th ed.). London, U K: Wiley-Blackwell. 2015.

130. Riedel M, Müller N, Strassnig M et al. Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2007; Apr. 3 (2): 219—235.

131. Bachmann C, Lempp T, Glaeske G et al. Antipsychotic prescriptions in children and adolescents – an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005—2012. Dtsch Arztebl Int 2014; 111 (3): 25—34.

132. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Novel Drug Approvals for 2015. URL: http://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2015 (access date: 02.04.2020).

133. Product information for AusPAR Latuda Commercial Eyes Pty Ltd. Product information Latuda (lurasidone hydrochloride) (PDF). 20 June 2014; URL: http://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-lurasidone-hydrochloride-140620-pi.pdf (access date: 02.04.2020).

134. Farah A. Atypicality of atypical antipsychotics. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2005. 7 (6): 268—74.

135. Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al. Relationship Between Dopamine D (2) Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000; Apr. 157 (4): 514—20.

136. Kapur S, Zipursky R, Remington G. Clinical and Theoretical Implications of 5-HT2 and D2 Receptor Occupancy of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine in Schizophrenia. Am J Psychiatry. 1999; Feb. 156 (2): 286—93.

137. Дробижев М. Ю. Кардиологические аспекты проблемы переносимости и безопасности нейролептика. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6 (2). / Drobizhev M. Yu. Kardiologicheskie aspekty` problemy`perenosimosti i bezopasnosti nejroleptika. Psixiatriya i psixofarmakoterapiya. 2004; 6 (2). [in Russian].

138. Жаркова Н. Б. Переход к терапии атипичными антипсихотическими средствами – вопрос стратегии или тактики психофармакотерапии? Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; 3 (1). / Zharkova N.B. Perexod k terapii atipichny`mi antipsixoticheskimi sredstvami – vopros strategii ili taktiki psixofarmakoterapii? Psixiatriya i psixofarmakoterapiya. 2001; 3 (1). [in Russian].

139. Марценковский И. А., Марценковская И. И. Эпилепсия и коморбидные расстройства психики и поведения. Український медичний часопис. 2015; 4: 43—53. / Marcenkovskij I.A., Marcenkovskaya I.I. E`pilepsiya i komorbidny`e rasstrojstva psixiki i povedeniya. Ukraïns`kij medichnij chasopis. 2015; 4: 43—53. [in Russian].

140. Masaomi I, Shigenori T, Nobuhisa K et al. Optimal Extent of Dopamine D2 Receptor Occupancy by Antipsychotics for Treatment of Dopamine Supersensitivity Psychosis and Late-Onset Psychosis. J Clin Psychopharmacol. 2013; Jun. 33 (3): 398—404.

141. Справочное руководство по психофармакологическим и противоэпилептическим препаратам, разрешенным к применению в России. Под ред. С. Н. Мосолова. – Изд. 2-е, перераб. – М.: Издательство БИНОМ, 2004; 10—11, 43. / Spravochnoe rukovodstvo po psixofarmakologicheskim i protivoe`pilepticheskim preparatam, razreshenny`m k primeneniyu v Rossii. Pod red. S. N. Mosolova. – Izd. 2-e, pererab. – M.: Izdatel`stvo BINOM, 2004; 10—11, 43. [in Russian].

142. Atkins M, Burgess A, Bottomley C et al. Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications. Psychiatric Bulletin. 1997; Apr. 21 (4): 224—226.

143. Leucht S, Samara M, Heres S et al. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. Schizophrenia Bulletin. 2016; 42 Suppl 1 (Suppl 1): S90—4.

144. Andreasen N, Pressler M, Nopoulos P et al. Antipsychotic Dose Equivalents and Dose-Years: A Standardized Method for Comparing Exposure to Different Drugs. Biol Psychiatry. 2010; 67 (3): 255—262.

145. Woods S. Chlorpromazine Equivalent Doses for the Newer Atypical Antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2003; 64 (6): 663—7.

146. Rijcken C, Monster T, Brouwers J et al. Chlorpromazine Equivalents Versus Defined Daily Doses: How to Compare Antipsychotic Drug Doses? J Clin Psychopharmacol. 2003; 23 (6): 657—9.

147. Danivas V, Venkatasubramanian G. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! Indian J Psychiatry. 2013; 55 (2): 207—208.

148. Leucht S, Samara M, Heres S et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. Schizophrenia Bulletin. 2014; 40 (2): 314—326.

149. Leucht S, Samara M, Heres S et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method. Schizophr Bull. 2015; 41 (6): 1397—402.

150. Patel M, Arista I, Taylor M et al. How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods. Schizophr Res. 2013; 149 (1—3): 141—8.

151. Schatzberg A, Cole J, DeBattista C. Manual of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatric Publishing. 7th Edition. 2010.

152. Leucht S, Crippa A, Siafis S et al. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2020; 177 (4): 342—353.

153. Пролонгированные нейролептики: между прошлым и будущим. В центре внимания. НЦПЗ РАМН. [Электронный ресурс]. URL: http://www.psychiatry.ru/stat/112. (Дата обращения: 02.04.2020). / Prolongirovanny`e nejroleptiki: mezhdu proshly`m i budushhim. V centre vnimaniya. NCzPZ RAMN. [Elektronnyj resurs]. URL: http://www.psychiatry.ru/stat/112. (Data obrashheniya: 02.04.2020). [in Russian].

154. Gardner D, Murphy A, O'Donnell H. et al. International consensus study of antipsychotic dosing. Am J Psychiatry. 2010; 167 (6): 686—93.

155. Sweileh W, Odeh J, Shraim N et al. Evaluation of Defined Daily Dose, percentage of British National Formulary maximum and chlorpromazine equivalents in antipsychotic drug utilization. Saudi Pharmaceutical Journal. 2014; 22 (2): 127—32.

156. Филилеева О. В., Мосолов С. Н. Эквивалентные дозировки антипсихотических препаратов. Современная терапия психических расстройств. 2019; 3: 36—44. / Filileeva O.V., Mosolov S.N. E`kvivalentny`e dozirovki antipsixoticheskix preparatov. Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv. 2019; 3: 36—44. [in Russian].

157. Мосолов С. Н. Основы психофармакотерапии. М., Восток, 1996. – 288 с. / Mosolov S.N. Osnovy psihofarmakoterapii. M., Vostok, 1996. – 288 s. [in Russian].

158. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. Пер. с англ. под ред. С. Н. Мосолова. М., 2006. – 415 с. / Arana D., Rozenbaum D. Farmakoterapiya psihicheskih rasstrojstv. Per. s angl. pod red. S.N. Mosolova. M., 2006. – 415 s. [in Russian].

159. Ястребов Д. В. Экстрапирамидные расстройства, осложняющие проведение терапии антипсихотическими препаратами (современное понимание вопросов клиники, патогенеза и коррекции). Психиатрия и психофармакотерапия. 2013. Т. 15, №1. / Yastrebov D.V. Ekstrapiramidnye rasstrojstva, oslozhnyayushchie provedenie terapii antipsihoticheskimi preparatami (sovremennoe ponimanie voprosov kliniki, patogeneza i korrekcii). Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2013. T. 15, №1. [in Russian].

160. Шток В. Н., Левин О. С. Лекарственные экстрапирамидные расстройства. В мире лекарств. 2000. N2. – С. 3—7. / Shtok V.N., Levin O.S. Lekarstvennye ekstrapiramidnye rasstrojstva. V mire lekarstv. 2000. N2. – S. 3—7. [in Russian].

161. Saller C, Czupryna M, Salama A. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1990; 253: 1162.

162. Остроумова Т. М., Толмачева В. А., Остроумова О. Д. и др. Лекарственно-индуцированная дистония. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12 (5):4—8. / Ostroumova T.M., Tolmacheva V.A., Ostroumova O.D. i dr. Lekarstvenno-inducirovannaya distoniya. Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika. 2020;12 (5):4—8. [in Russian].

163. Van Putten T. The many faces of akathisia. Comprehensive Psychiatry. 1975;16 (1):43—47.

164. Nair CJ, Josiassen RC, Abraham G et al. Does akathisia influence psychopathology in psychotic patients treated with clozapine? Biol Psychiatry. 1999;45 (10):1376—1383.

165. Duncan EJ, Adler LA, Stephanides M et al. Akathisia and exacerbation of psychopathology: a preliminary report. Clin Neuropharmacol. 2000;23 (3):169—173.

166. Peitl MV, Prološčić J, Blažević-Zelić S et al. Symptoms of agitated depression and/or akathisia. Psychiatr Danub. 2011;23 (1):108—110.

167. Левин О. С. Лекарственные дискинезии. Современная терапия в психиатрии и неврологии 2014; (3):4—13. / Levin O.S. Lekarstvenny`e diskinezii. Sovremennaya terapiya v psixiatrii i nevrologii 2014; (3):4—13. [in Russian].

168. Flemming K, Jones L. Mayo Clinic Neurology Board Review: Clinical Neurology for Initial Certification and MOC. Oxford University Press. (2015-06-15).

169. Левин О. С., Шиндряева Н. Н., Аникина М. А. Лекарственный паркинсонизм. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012. №8. С. 69—74. / Levin O.S., Shindryaeva N.N., Anikina M.A. Lekarstvenny`j parkinsonizm. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova. 2012. №8. S. 69—74. [in Russian].

170. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. Москва. МЕДпресс-информ. 2002. С. 158—159. – 608 с. / 17. E`kstrapiramidny`e rasstrojstva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. Pod red. V.N. Shtoka, I.A. Ivanovoj-Smolenskoj, O.S. Levina. Moskva. MEDpress-inform. 2002. S. 158—159. – 608 s. [in Russian].

171. Atmaca M, Korkmaz S. Delayed-onset akathisia due to amisulpride. Indian journal of pharmacology. 2011. Vol.43, no.4. P. 460—462.

172. Беккер Р. А., Быков Ю. В. Акатизия: клинический анализ патологии с рекомендациями и обзором литературы. Москва. Consilium Medicum. 2015. с. 17. / Bekker R.A., By`kov Yu. V. Akatiziya: klinicheskij analiz patologii s rekomendaciyami i obzorom literatury`. Moskva. Consilium Medicum. 2015. s. 17. [in Russian].

173. Федорова Н. В., Ветохина Т. Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов. Психические расстройства в общей медицине. 2009. №3. С.18—24. / Fedorova N.V., Vetoxina T. N. Diagnostika i lechenie nejrolepticheskix e`kstrapiramidny`x sindromov. Psixicheskie rasstrojstva v obshhej medicine. 2009. №3. S.18—24. [in Russian].

174. Hardie RJ, Lees AJ. Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1988. June (vol. 51, no. 6). P. 850—854.

175. Голубев В. Л., Вейн А. М. Неврологические синдромы. Руководство для врачей. Москва. Эйдос Медиа. 2002. 832 с. / Golubev V.L., Vejn A.M. Nevrologicheskie sindromy`. Rukovodstvo dlya vrachej. Moskva: E`jdos Media. 2002. 832 s. [in Russian].

176. Friedman JH, ed. Medication-induced movement disorders. Cambridge. Cambridge University Press. 2015. Chapter 2, Acute dystonia. P. 20—30.

177. Жиленков О. В. О корреляции нейролептических депрессий и акатизии. Актуальные вопросы современной психиатрии и наркологии. Под общ. ред. П. Т. Петрюка, А. Н. Бачерикова. Киев – Харьков. 2010. Т. 5. / Zhilenkov O.V. O korrelyacii nejrolepticheskix depressij i akatizii. Aktual`ny`e voprosy` sovremennoj psixiatrii i narkologii. Pod obshh. red. P. T. Petryuka, A. N. Bacherikova. Kiev – Xar`kov. 2010. T. 5. [in Russian].

178. Марценковский И. А. Применение атипичных антипсихотиков у детей (практика, построенная на принципах доказательной медицины). Новости медицины и фармации. 2011. №398. / Marcenkovskij I.A. Primenenie atipichny`x antipsixotikov u detej (praktika, postroennaya na principax dokazatel`noj mediciny`). Novosti mediciny` i farmacii. 2011. №398. [in Russian].

179. Волков В. П. Злокачественный нейролептический синдром: диагностика и лечение. Часть II (обзор современной иностранной литературы). Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. Т. 13. №1. С. 45—50. / Volkov V.P. Zlokachestvenny`j nejrolepticheskij sindrom: diagnostika i lechenie. Chast` II (obzor sovremennoj inostrannoj literatury`). Psixiatriya i psixofarmakoterapiya. 2011. T. 13. №1. S. 45—50. [in Russian].

180. Волков В. П. Злокачественный нейролептический синдром (обзор современной зарубежной литературы). Психиатрия и психофармакотерапия. 2010. Т.12. №6. С.28—34. / Volkov V.P. Zlokachestvenny`j nejrolepticheskij sindrom (obzor sovremennoj zarubezhnoj literatury`). Psixiatriya i psixofarmakoterapiya. 2010. T.12. №6. S.28—34. [in Russian].

181. Burke RE, Fahn S, Jankovic J et al. Tardive dystonia: lateonset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. Neurology. 1982. V.32. P.1335—1346.

182. Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients. Arch Gen Psychiatry. 1995 Sep. T.52. №9. C. 756—765.

183. Малин Д. И., Козырев В. В., Равилов Р. С. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы коррекции. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т.3. №6. / Malin D.I., Kozy`rev V.V., Ravilov R.S. E`kstrapiramidny`e pobochny`e e`ffekty` nejroleptikov: klassifikaciya i sovremenny`e sposoby` korrekcii. Psixiatriya i psixofarmakoterapiya. 2001. T.3. №6. [in Russian].

184. Федорова Н. В., Ветохина Т. Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов. Неврология ии нейрохирургия в Белоруси. №1 (01), 2009. с. 121—134. / Fedorova N.V., Vetoxina T.N. Diagnostika i lechenie nejrolepticheskix e`kstrapiramidny`x sindromov. Nevrologiya ii nejroxirurgiya v Belorusi. №1 (01), 2009. s. 121—134. [in Russian].

185. Digby G, Jalini S, Taylor S. Medication-induced acute dystonic reaction: the challenge of diagnosing movement disorders in the intensive care unit. BMJ Case Rep. 2015 Sep 21.

186. Ross RT. Drug-induced parkinsonism and other movement disorders. Le J. Canadien des Sciences Neurologiques. 1990. V.17. P.155—162.

187. Lawford BR, Barnes M, Swagell CD et al. DRD2/ANKK1 Taq1A (rs 1800497 C> T) genotypes are associated with susceptibility to second generation antipsychotic-induced akathisia. J Psychopharmacol. 2013;27 (4):343—348.

188. Akagi H, Kumar TM. Lesson of the week: Akathisia: overlooked at a cost. BMJ. 2002;324 (7352):1506—1507.

189. Stewart JT. Akathisia following traumatic brain injury: treatment with bromocriptine. J Neurol Neurosurg Psychiatry.1989;52 (10):1200—1201.

190. Silver BV, Yablon SA. Akathisia resulting from traumatic brain injury. Brain Inj. 1996;10 (8):609—614.

191. Kawanishi C, Onishi H, Kato D et al. Unexpectedly high prevalence of akathisia in cancer patients. Palliat Support Care.2007;5 (4):351—354.

192. Wright MT. Antiemetics, akathisia, and pregnancy. Psychosomatics. 2007;48 (6):461—466.

193. Lohr JB, Eidt CA, Abdulrazzaq Alfaraj A et al.The clinical challenges of akathisia. CNS Spectr. 2015;20 Suppl 1:1—14; quiz 15—16.

194. UHkarde ş Y, Ozmert EN, Unal F et al. Effects of zinc supplementation on parent and teacher behaviour rating scores in low socioeconomic level Turkish primary school children. Acta Paediatr. 2009;98 (4):731—736.

195. Oner O, Oner P, Bozkurt OH et al. Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in attention deficit hyperactivity disorder. Child Psychiatry Hum Dev. 2010;41 (4):441—447.

196. Drews JD, Christopher A, Clay Evans D. Neuroleptic malignant syndrome in the trauma intensive care unit: Diagnosis and management of a rare disease in a challenging population. Int J CritIlln Inj. 2017. Vol.7. P.119—121.

197. García-Atienza EM, Agudo-Mena JL, Cuesta-Vizcaíno E et al. Olanzapine as a cause of neuroleptic malignant syndrome, bibliographic review following a clinical case. Actas Esp Psiquiatr. 2018. Vol. 46 (3). P.112—116.

198. Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA et al. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017. Vol.13. P.161—175.

199. Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and Management. Drug Saf. 1998. Vol.19 (1). P. 73—82.

200. Alexander PJ, Thomas RM, Das A. Is risk of neuroleptic malignant syndrome increased in the postpartum period? J Clin Psychiatry. 1998. Vol. 59 (5). P. 254—255.

201. Su YP, Chang CK, Hayes RD et al. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. Acta Psychiatr Scand. 2014. Vol. 130 (1). P. 52—60.

202. Keck PE, Pope HG, Cohen BM et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. Arch Gen Psychiatry. 1989. Vol. 46. P. 914— 918.

203. Viejo LF, Morales V, Punal P et al. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. Acta Psychiatr Scand. 2003. Vol. 107. P. 45—49.

204. Seitz DP, Gill SS. Neuroleptic malignant syndrome complicating antipsychotic treatment of delirium or agitation in medical and surgical patients: case reports and a review of the literature. Psychomatics. 2009. Vol. 50 (1). P. 8—15.

205. Ветохина Т. Н., Федорова Н. В., Воронина Е. Ф. Клинические проявления и течение нейролептической поздней дискинезии. Психиатрия и психофармакотерапия. №3 (21) 2006. / Vetoxina T.N., Fedorova N.V., Voronina E.F. Klinicheskie proyavleniya i techenie nejrolepticheskoj pozdnej diskinezii. Psixiatriya i psixofarmakoterapiya. №3 (21) 2006. [in Russian].

206. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH et al. Principles and practice of psychopharmacology. (Third Edition). Williams and Williams: Philadelphia. 2001. P. 720.

207. Клинические рекомендации. Шизофрения. 2021 [Электронный ресурс]. URL: http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_2 (Дата обращения: 04.11.2020). / Klinicheskie rekomendacii. Shizofreniya. 2021 [E`lektronny`j resurs]. URL: http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_2 (Data obrashheniya: 04.11.2020). [in Russian].

208. Poyurovsky M. Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. British Journal of Psychiatry. 2010. February (vol. 196, no. 2). P. 89—91.

209. Poyurovsky M, Weizman A. Serotonin-based pharmacotherapy for acute neuroleptic-induced akathisia: a new approach to an old problem. British Journal of Psychiatry. 2001. July (vol. 179). P. 4—8.

210. Naja W, Halaby A. Anticholinergic Use and Misuse in Psychiatry: A Comprehensive and Critical Review. Journal of Alcoholism & Drug Dependence. 2017.05 (02).

211. Blaisdell GD. Akathisia: a comprehensive review and treatment summary. Pharmacopsychiatry. 1994;27 (4):139—146.

212. Sadock BJ, Sussman N, Sadock VA et al. Kaplan & Sadock's pocket handbook of psychiatric drug treatment. Seventh Edition. Wolters Kluwer Health. 2017. p.348.

213. Davis JM, Caroff SN, Mann SC. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. Psychiatric Annals 2000, 30: 325—331.

214. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных. 2-е изд. М. Медицина, 1988. – 528 с. / Avruczkij G. Ya., Neduva A. A. Lechenie psixicheski bol`ny`x. 2-e izd. M. Medicina, 1988. – 528 s. [in Russian].

215. Propranolol: doses and off label uses. [Electronic resource]. URL: http://www.drugs.com/condition/akathisia.html (access date: 04.11.2021).

216. Kramer M, Gorkin R, DiJohnson C et al. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia (NIA) in schizophrenics: a double-blind, placebo-controlled study. Biol Psychiatry. 1988 Nov; 24 (7): 823—827.

217. Малин Д. И. Побочное действие психотропных средств. М. Вузовская книга. 2000. – 207с. / Malin D.I. Pobochnoe dejstvie psixotropny`x sredstv. M. Vuzovskaya kniga. 2000. – 207s. [in Russian].

218. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. J. Clin. Psychiat. 1980. Vol.41. №3. P. 1—26.

219. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. 2007. Vol.164. P. 870—876.

220. Reulbach U, Dutsch C, Biermann T et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. Critical Care. 2007. Vol. 11. P. 4—10.

221. Малин Д. И., Равилов Р. С., Козырев В. Н. Эффективность бромокриптина и дантролена в комплексной терапии злокачественного нейролептического синдрома. Российский психиатрический журнал. 2008. №5 С.75—81. / Malin D.I., Ravilov R.S., Kozy`rev V.N. E`ffektivnost` bromokriptina i dantrolena v kompleksnoj terapii zlokachestvennogo nejrolepticheskogo sindroma. Rossijskij psixiatricheskij zhurnal. 2008. №5 S.75—81. [in Russian].

222. Цыганков Б. Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрени и система их терапии. М. 1997. 232с. / Cygankov B.D. Kliniko-patogeneticheskie zakonomernosti razvitiya febril`ny`x pristupov shizofreni i sistema ix terapii. M. 1997. 232c. [in Russian].

223. Comella C. Drug-induced movement disorder. In: G. Sawle (ed). Movement disorders in clinical practice. Oxford. 1999. P. 73—92.

224. Вайман Е. Э., Шнайдер Н. А., Архипов В. В. и др. Злокачественный нейролептический синдром. Современная терапия психических расстройств. 2020. №4. С. 13—21. / Vajman E.E`., Shnajder N.A., Arxipov V.V. i dr. Zlokachestvenny`j nejrolepticheskij sindrom. Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv. 2020. №4. S. 13—21. [in Russian].

225. De Berardis D, Serroni N, Moschetta FS et al. Reversal of aripiprazole-induced tardive akathisia by addition of pregabalin. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2013;25 (2):E9—10.

226. Sullivan MA, Wilbur R. Gabapentin pharmacotherapy for antipsychotic-induced akathisia: single-patient experiment and case report. Ther Adv Psychopharmacol. 2014;4 (2):100—102.

227. Miller CH, Fleischhacker WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. Drug Saf. 2000;22 (1):73—81.

228. Sandyk R. Successful treatment of neuroleptic-induced akathisia with baclofen and clonazepam. A case report. Eur Neurol. 1985;24 (4):286—288.

229. Masui T, Kusumi I, Takahashi Y et al. Efficacy of carbamazepine against neuroleptic-induced akathisia in treatment with perospirone: case series. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005;29 (2):343—346.

230. Fehr C, Dahmen N, Klawe C et al. Piracetam in the treatment of tardive dyskinesia and akathisia: a case report. J Clin Psychopharmacol. 2001;21 (2):248—249.

231. Poyurovsky M, Weizman A. Treatment of Antipsychotic-Related Akathisia Revisited: The Role of Serotonin 2A Receptor Antagonists. J Clin Psychopharmacol. 2015;35 (6):711—714.

232. Ward NG. Akathisia associated with droperidol during epidural anesthesia. Anesthesiology. 1989 Nov;71 (5):786—787.

233. Sigwald J, Raymondeaud C. Unpleasant or painful reactions of Parkinson's disease and of the neuroleptic therapy (paresthesia, impatience, cramps, akathisia). Their improvement by alimemazine. Sem Hop. 1968. Nov14;44 (47):2897—9.

234. Lerner V, Bergman J, Statsenko N et al. Vitamin B6 treatment in acute neuroleptic-induced akathisia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2004;65 (11):1550—1554.

235. Sivrioglu EY, Kirli S, Sipahioglu D et al. The impact of omega-3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: an open-label pilot study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31 (7):1493—1499.

236. Karol DE, Muzyk AJ., Preud'homme XAA. A case of delirium, motor disturbances, and autonomic dysfunction due to baclofen and tizanidine withdrawal: a review of the literature. Gen Hosp Psychiatry. 2011;33 (1):84.e1—2.

237. Berk M, Copolov D, Dean O et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophreniaa double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Biol Psychiatry. 2008;64 (5):361—368.

238. Rabey JM, Nissipeanu P, Korczyn AD. Efficacy of memantine, an NMDA receptor antagonist, in the treatment of Parkinson's disease. J Neural Transm Park Dis Dement Sect. 1992;4:277—282.

*Ссылка на один из ресурсов автора: https://t.me/realworldpsy.*